

Hoffmann | Rockstroh

HIV 2012

www.hivbuch.de



Medizin Fokus Verlag

HIV 2012 wird uneingeschränkt
unterstützt von
Abbott
Boehringer-Ingelheim
Gilead Sciences
MSD
Janssen-Cilag
ViiV Healthcare

Mit Texten von

Marcus Altfeld – Boston
Georg Behrens – Hannover
Patrick Braun – Aachen
Thomas Buhk – Hamburg
Christian Eggers – Linz
Stefan Esser – Essen
Gerd Fätkenheuer – Köln
Annette Haberl – Frankfurt
Thomas Harrer – Erlangen
Christian Herzmann – Borstel
Christian Hoffmann – Hamburg
Heinz-August Horst – Kiel
Martin Hower – Dortmund
Rainer Jordan – Witten-Herdecke
Peter Krings – Essen
Christoph Lange – Borstel
Thore Lorenzen – Hamburg
Stefan Mauss – Düsseldorf
Christoph Mayr – Berlin
Till Neumann – Essen
Tim Niehues – Krefeld
Christian Noah – Hamburg
Thorsten Nolting – Düsseldorf
Ramona Pauli – München
Ansgar Rieke – Koblenz
Jürgen K. Rockstroh – Bonn
Thorsten Rosenkranz – Hamburg
Andrea Rubbert-Roth – Köln
Bernhard Schaaf – Dortmund
Christiane Schieferstein-Knauer – Frankfurt
Reinhold E. Schmidt – Hannover
Ulrike Sonnenberg-Schwan – München
Matthias Stoll – Hannover
Hendrik Streeck – Boston
Jan Thoden – Freiburg
Nils Venhoff – Freiburg
Mechthild Vocks-Hauck – Berlin
Ulrich A. Walker – Freiburg
Jan-Christian Wasmuth – Bonn
Michael Weigel – Schweinfurt
Thomas Weitzel – Berlin
Eva Wolf – München

HIV 2012

www.hivbuch.de

Herausgegeben von

Christian Hoffmann

und

Jürgen K. Rockstroh

Medizin Fokus Verlag

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann

Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH Mitte)

Dammtorstraße 27

20354 Hamburg

Tel: 040 63 60 79 63

www.ich-hamburg.de

email: hoffmann@ich-hamburg.de

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh

Immunologische Ambulanz

Medizinische Klinik und Poliklinik I

Sigmund-Freud-Straße 25

53105 Bonn

Wichtiger Hinweis für die Leser:

Hinweise zu Dosierung und Applikationsform wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt überprüft. Es kann jedoch weder die HIV 2012-Redaktion noch der Medizin Fokus-Verlag eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen – insbesondere auch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen – gegenüber den Angaben in diesem Buch abweicht. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Hinweise und Änderungsvorschläge zu unseren eigenen Angaben sind wir dankbar. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist als Ganzes und in Teilen urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Weiterverarbeitung in elektronischen Systemen ist den engen Grenzen des Urheberrechts entsprechend unzulässig und strafrechtlich verfolgbar.

© 2012 by Hoffmann & Rockstroh

Medizin Fokus Verlag

Zöllnerstraße 17, D-22761 Hamburg

Printed in Germany

ISBN-13: 978-3-941727-09-0

Umschlaggestaltung, Produktion: SchrödersAgentur, Vopeliuspfad 6, 14169 Berlin

Grafik: Tobias Emskoetter, Hamburg

Vorwort zur 2012er Auflage

Das Ziel dieses Buches bleibt unverändert: Ein lesbares Buch zur HIV-Infektion zu machen, mit dem Ärzte und Forscher konkret und praktisch arbeiten können. Ein Buch, das auf umständlichen, pseudowissenschaftlichen Slang verzichtet. Und das trotz der (bedingungslosen) Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie unabhängig bleibt und über eine Webseite frei verfügbar und abrufbar ist.

Auch die letzten Monate haben gezeigt, dass noch immer jedes Jahr ein neues Buch notwendig ist, schon allein aufgrund der Veränderungen der antiretroviralen Therapie. Über 200 Paper der vergangenen Monate wurden allein dem ART-Kapitel hinzugefügt, mindestens ebenso viele, weil veraltet, konnten gestrichen werden. Rilpivirin und ein neues Single-Tablet-Regime sind hinzugekommen, Elvitegravir und Dolutegravir stehen vor der Tür. Boceprevir und Telaprevir machen die Behandlung von HCV-Koinfektionen nicht nur erfolgreicher, sondern auch komplexer. Weitere Hotspots der neuen Ausgabe sind die Anstrengungen zu einer Eradikation, aber auch zur Prävention. Die HTPN052-Studie wird die HIV-Medizin verändern, mindestens so wie das EKAF-Statement von 2008.

Jährliche Auflagen sind auch in Zukunft geplant. Das Copyright für alle Sprachen außer deutsch und englisch wird weiterhin freigegeben. In 2012 gibt es zum ersten Mal seit Jahren wieder eine aktuelle russische Ausgabe. Aktualisierungen und mögliche Korrekturen werden unter der Website www.hivbuch.de veröffentlicht. Unter www.hivbook.com ist die englische Ausgabe zu finden.

Wir freuen uns auf die Zukunft.

Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh
Hamburg, Bonn – Mai 2012

Danksagung

Wir möchten uns herzlich bedanken bei allen, die uns wieder zahlreiche wichtige Anregungen, Kommentare und Korrekturen zukommen ließen.

Dank auch an die beteiligten Firmen, ohne deren bedingungslose und uneingeschränkte Unterstützung die Produktion dieses Werks so nicht möglich wäre.

Christian Hoffmann (CH) und Jürgen Rockstroh (JR) bedanken sich außerdem für klinische Bilder bei:

PD Dr. med. Christian Eggers, Linz	(CE)
Dr. med. Stefan Esser, Essen	(SE)
Dr. med. Christoph Gerigk, Hamburg	(CG)
Dr. med. Georg Haerter, Ulm	(GH)
Dr. med. Johannes Jongen, Kiel	(JJ)
PD Dr. med. dent. Rainer A. Jordan, Witten-Herdecke	(RJ)
PD Dr. med. Christoph Lange, Borstel	(CL)
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg	(HJS)
Dr. med. Jan Thoden, Freiburg	(JT)

Mitarbeiterverzeichnis

Prof. Dr. med. Marcus Altfeld
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
Tel: 001-617-724-2461
Fax: 001-617-726-5411
MAltfeld@partners.org

Prof. Dr. med. Georg Behrens
Abteilung Klinische Immunologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel: 0511-532-5713
Fax: 0511-532-5324

Patrick Braun, Dipl. Biol.
PZB Aachen
Blondelstrasse 9
52062 Aachen
Tel: 0241-470970
Fax: 0241-408652
pab@pzb.de

Dr. med. Thomas Buhk
Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg (ICH)
Grindelallee 35
20146 Hamburg
Tel: 040-4132-420
buhk@ich-hamburg.de

Univ.-Doz. Dr. med. Christian Eggers
Abteilung Neurologie I mit Stroke Unit
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Seilerstätte 2
4021 Linz, Österreich
Tel: 0043-732-7897-25300, -25301
Fax: 0043-732-7897-25399
Christian.Eggers@bblinz.at

Dr. med. Stefan Esser
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstrasse 55
45122 Essen
Tel: 0201-723-3878 (Fax -3845)
stefan.esser@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221-478-4886 (Fax -3424)

Dr. med. Annette Haberl
Klinikum der JW Goethe Universität,
Frankfurt am Main
HIV Center, Haus 68,
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt / Main
Tel: 069-6301-7680 (Fax-5712)
haberla@hivcenter.de

Prof. Dr. med. Thomas Harrer
Medizinische Klinik 3
Institut für Klinische Immunologie
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel: 09131-854-3004
Fax: 09131-853-4749
Thomas.Harrer@uk-erlangen.de

Dr. med. Christian Herzmann
Klinische Infektiologie
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 35
23845 Borstel
Tel: 04537-188-0 (Fax -313)

Prof. Dr. med. Heinz-August Horst
Universitätsklinikum Kiel im Städtischen
Krankenhaus, II. Medizinische Klinik
Infektionsambulanz
Chemnitzstraße 33
24116 Kiel
Tel: 0431-1697-1207 (Fax -1273)

Martin Hower
Medizinische Klinik Nord (Pneumologie /
Infektiologie), Klinikum Dortmund GmbH,
Hövelstrasse 8 (Gebäude Gesundheitsamt)
44137 Dortmund
Tel: 0231-95320 700 (Fax -702)
martin.hower@klinikumdo.de

PD Dr. med. dent. A. Rainer Jordan

Universität Witten/Herdecke
Department für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde
Alfred-Herrhausen-Str. 50
58455 Witten
Tel: 02302-926-607 (Fax -661)
rainer.jordan@uni-wh.de

Dr. med. Peter Krings

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kardiologie
Zentrum für Innere Medizin
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201-723-85679 (Fax -5401)
Peter.krings@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Christoph Lange

Medizinische Klinik des Forschungs-
zentrums Borstel
Parkallee 35
23845 Borstel
Tel: 04537-188-332
Fax: 04537-188-313
clange@fz-borstel.de

Thore Lorenzen

ifi-Institut für interdisziplinäre
Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885-3780
Fax: 040-181885-3788
lorenzen@ifi-infektiologie.de

Dr. med. Stefan Mauss

Gemeinschaftspraxis für HIV und
Hepatogastroenterologie
Grafenberger Allee 128a
40237 Düsseldorf
Tel: 0211-2395520
Fax: 0211-2395521

Dr. med. Christoph Mayr

MVZ Ärzteforum Seestrasse
Seestrasse 64
13347 Berlin
Tel: 030-455095-0
Fax: 030-455095-25

Dr. med. Till Neumann

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kardiologie
Westdeutsches Herzzentrum Essen
Zentrum für Innere Medizin
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201-723-4878 (Fax -5488)
till.neumann@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Tim Niehues

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Tel: 02151-322301
Fax: 02151-322334
tim.niehues@klinikum-krefeld.de

Dr. med. Christian Noah

Labor Lademannbogen
Lademannbogen 61-63
22339 Hamburg
Tel: 040-53805-706
Fax: 040-53805-879
Christian.Noah@labor-lademannbogen.de

Thorsten Nolting

LVR-Klinikum Düsseldorf
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität
Institutsambulanz Allg. Psychiatrie 2
Bergische Landstrasse 2
40629 Düsseldorf
Tel: 0211-922-3465 (Fax -3498)
Thorsten.Nolting@lvr.de

Dr. med. Ramona Pauli

Ärztezentrum Isartor
Isartorplatz 6
80331 München
Tel: 089-229216
Fax: 089-229217
info@hivandmore.de

Dr. med. Ansgar Rieke

Klinikum Kemperhof Koblenz
II. Med. Klinik
Immunologische Ambulanz
Koblenzer Str. 115-155
56065 Koblenz
Tel: 0261-499-2691 (Fax -2690)
ansgar.riek@gemeinschaftsklinikum.de

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Neurologische Abteilung
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885-2241 (Fax -2971)
TRosenkranz@t-online.de

PD Dr. med. Andrea Rubbert-Roth

Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221-478-5623 (Fax -6459)
andrea.rubbert@medizin.uni-koeln.de

PD Dr. med. Bernhard Schaaf

Direktor der Medizinischen Klinik
(Pneumologie / Infektiologie)
Klinikum Dortmund GmbH
Münsterstrasse 240
44145 Dortmund
Tel: 0231-95318-100 (Fax -199)
bernhard.schaaf@klinikumdo.de

Dr. med. Christiane Schieferstein-Knauer

Klinik für Onkologie und Hämatologie
Medizinische Klinik II am Krankenhaus
Nordwest GmbH
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt
christiane.schieferstein@web.de

Prof. Dr. med. Reinhold E. Schmidt

Abteilung Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der Medizinischen
Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel: 0511-532-6656
Fax: 0511-532-9067
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

Dipl. Psych. Ulrike Sonnenberg-Schwan

Wasserturmstr. 20
81827 München
Tel: 089-43766972
ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de

Prof. Dr. med. Matthias Stoll

Abt. Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel: 0511-532 3637
Fax: 0511-532 5324
stoll.matthias@mh-hannover.de

Dr. med. Hendrik Streeck

Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 6th floor
Charlestown, MA 02129
Tel: 001-617-726-3167
Fax: 001-617-726-5411
hstreeck@partners.org

Dr. med. Jan Thoden

Bertoldstraße 8
79098 Freiburg
Tel: 0761-611 666 40 (Fax -49)
info@rheuma-freiburg.de

Dr. med. Nils Venhoff

Rheumatologie und Klinische Immunologie
Medizinische Universitätsklinik Freiburg
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg
Tel: 0761-270-3401
nils.venhoff@uniklinik-freiburg.de

Dr. med. Mechthild Vocks-Hauck

KIK Berlin
Kuratorium für Immunschwäche bei Kindern
Friedbergstr. 29
14057 Berlin
Tel + Fax: 030-3247421
kik@bln.de

Prof. Dr. med. Ulrich A. Walker

Medizinische Universitätsklinik
Abt. für Rheumatologie und Klinische
Immunologie
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg
Tel: 0761-2703-639
ulrich.walker@klinikum.uni-freiburg.de

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel: 0228-287 16558
Fax: 0228-7 15034
j-c.wasmuth@uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Michael Weigel

Leopoldina-Krankenhaus
Frauenklinik
Gustav-Adolf-Str. 8
97422 Schweinfurt
Tel: 09721-720-2130
mweigel@leopoldina.de

Dr. med. Thomas Weitzel

Institut für Tropenmedizin und
Internationale Gesundheit, Charité, Berlin
Derzeit: Clinica Alemana/Universidad del
Desarrollo, Santiago, Chile
Av. Vitacura 5951, Santiago, Chile
thomas.weitzel@charite.de

Eva Wolf, Dipl. Phys., M.P.H.

MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Tel: 089-558 7030
Fax: 089-550 3941
eva.wolf@mucresearch.de

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 2012er Auflage	V
Danksagung	V
Mitarbeiterverzeichnis.....	VI
Abkürzungen	XVII

TEIL 1 Grundlagen

1. Einleitung	2
Die HIV-Epidemie.....	2
Übertragungswege	4
Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion.....	7
Stadieneinteilung der HIV-Infektion.....	10
Epidemiologie.....	11
Zusammenfassung	12
2. Der HIV-Test	15
Grundlagen der HIV-Diagnostik	15
HIV-Diagnostik bei beruflicher Exposition.....	19
Meldepflicht	19
Hinweise für die Praxis.....	20
3. Pathophysiologie der HIV-Infektion	22
Einleitung	22
HIV und das Immunsystem	32
TH1/TH2 Immunantwort.....	38
Die HIV-spezifische humorale Immunantwort.....	39
4. Präventive HIV-1-Impfung: Aktueller Stand	45
5. Die akute HIV-1-Infektion	50
Einleitung	50
Definition und Klassifikation.....	50
Klinik	50
Diagnostik.....	52
Immunologische und virologische Ereignisse	53
Therapie.....	56

TEIL 2 Antiretrovirale Therapie (ART)

6. ART 2012	60
6.1. Historie	60
6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht.....	64
6.3. ART 2013/2014: Hinterm Horizont geht's weiter	111
6.4. Therapieziele	139
6.5. Wann mit ART anfangen?.....	158
6.6. Mit welcher ART anfangen?.....	171
6.7. Wann eine ART umstellen?.....	196

6.8. Womit eine ART umstellen?.....	206
6.9. Salvage-Therapie	215
6.10. Wann die ART unterbrechen?	228
6.11. Monitoring der ART	239
6.12. Prävention der HIV-Infektion	251
7. Management von Nebenwirkungen	264
Gastrointestinale Beschwerden	264
Hepatotoxizität	266
Nierenkomplikationen	269
Neurologische Nebenwirkungen.....	270
Knochenstoffwechsel	271
Allergien, Hautveränderungen	273
Hämatologische Veränderungen.....	275
Laktatazidose	276
8. Das Lipodystrophie-Syndrom	280
Einleitung	280
Klinik	280
ART, Lipodystrophie, kardiovaskuläres Risiko	282
Pathogenese.....	283
Diagnostik.....	285
Therapie.....	287
9. Mitochondriale Toxizität	294
Einleitung	294
Pathogenese der mitochondrialen Toxizität	294
Klinisches Spektrum	295
Monitoring und Diagnose.....	298
Therapie, Prophylaxe mitochondrialer Toxizität.....	299
10. Resistenzen und Tropismus	304
Methoden der Resistenzbestimmung.....	304
Interpretation genotypischer Resistenzprofile.....	314
Finanzierung.....	324
Zusammenfassung.....	324

TEIL 3 AIDS

11. Opportunistische Infektionen (OI)	338
Pneumocystis-Pneumonie (PCP).....	340
Zerebrale Toxoplasmose	347
CMV-Retinitis	352
Candidosen	357
Tuberkulose.....	360
Atypische Mykobakteriose (MAC)	376
Herpes simplex	380
Herpes zoster	383
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	385
Bakterielle Pneumonien	389
Kryptosporidien.....	392

Kryptokokken	394
Salmonellen-Septikämie	398
Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)	400
Wasting-Syndrom	406
Seltene opportunistische Infektionen (OI)	409
12. Kaposi-Sarkom	419
13. Maligne Lymphome	426
Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	427
Primäre ZNS Lymphome	439
Morbus Hodgkin (Hodgkin's Disease = HD)	441
Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)	444
14. Nicht-AIDS-definierende Malignome	449
Analkarzinom	451
Hodentumore	452
Bronchialkarzinome	453
TEIL 4 HIV-Medizin praktisch	
15. Checkliste: Der neue HIV-Patient	458
Das Erstgespräch	458
Das Labor	459
Die Untersuchungen	459
Das Ergebnis	460
16. Symptomorientierte Medizin	461
17. Impfungen bei HIV-Patienten	469
Praktisches Vorgehen	470
Impfungen im Einzelnen	471
18. HIV und Reisen	480
Spezielle Risiken	483
Medizinische Probleme nach der Reise	485
TEIL 5 Frauen und Kinder	
19. HIV und Frauen	490
20. HIV und Gynäkologie	493
Vorsorge	493
Infektionen	495
HPV-assoziierte Erkrankungen	497
21. HIV und Kinderwunsch	502
Einleitung	502
Zusammenfassung und Ausblick	508
Adressen	508

22. Schwangerschaft und HIV	
Therapie der Mutter und Prophylaxe für das Neugeborene	510
Einleitung	510
ART in der Schwangerschaft	510
HIV-Medikamente in der Schwangerschaft	513
Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion	516
Behandlung des Neugeborenen	519
23. Antiretrovirale Therapie bei Kindern	525
Charakteristika im Kindesalter	525
Diagnose bei Kindern	525
Indikation zur antiretroviralen Therapie	527
Therapievoraussetzungen	528
Therapiestrategie	529
Substanzklassen	530
Interaktionen	534
Beurteilung der Therapieeffektivität	534
Therapieversagen und Therapieumstellung	534
Supportive Therapie und Prophylaxen	535
Zusammenfassung	536
TEIL 6 Spezielle Probleme der HIV-Medizin	
24. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen	540
HIV und HCV-Koinfektion	540
HIV und HBV-Koinfektion	552
25. GBV-C-Infektion	559
GBV-C: Ein Überblick	559
Ist GBV-C ein freundliches Virus?	559
Mögliche Pathomechanismen	561
Wie soll man mit GBV-C umgehen?	562
26. HIV und Niere	564
Nephroprotektion	564
Klinik und Diagnose einer Nephropathie	564
Routinetests auf Nierenschäden	566
HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)	567
Andere Glomerulonephritiden bei HIV	568
Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis	569
Medikamentös-toxische Nierenschäden	570
Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz	573
OIs und Niereninsuffizienz	574
27. Organtransplantation bei HIV-Infektion	578
28. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen	584
Allgemeiner Teil	584
Spezieller Teil	586
29. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs)	600
Epidemiologie	600

Syphilis (Lues)	601
Gonorrhoe (Tripper)	606
Chlamydien, Lymphogranuloma venerum	608
Ulcus molle (Weicher Schanker)	609
Condylomata acuminata (Feigwarzen)	610
Shigellen	613
30. HIV und Orale Medizin	618
31. HIV und Herzerkrankungen	629
Koronare Herzerkrankung (KHK)	629
Chronische Herzinsuffizienz	631
Perikarderguss	632
Herzrhythmusstörungen	633
Herzklappenerkrankungen / Endokarditis	633
HIV-assoziierte Pulmonale arterielle Hypertonie.....	634
Weitere kardiale Komplikationen	636
32. HIV und Lungenerkrankungen	640
Anamnese	640
Pulmonale Komplikationen und Komorbidität.....	642
33. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen	647
Arthralgien.....	647
Myopathie	649
Multisystemerkrankungen	650
Antirheumatika bei HIV-Patienten	652
HIV und Knochenerkrankungen.....	652
34. HIV-assoziierte Thrombozytopenie	664
35. HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) und HIV-assoziierte Myelopathie	669
HAND	669
HIV-Myelopathie	674
36. Neuromuskuläre Erkrankungen	678
Polyneuropathien und Polyradikulitiden	678
Myopathien	686
37. HIV und psychiatrische Erkrankungen	689
Depressionen und andere affektive Störungen.....	689
Psychotische Erkrankungen	691
Suchterkrankungen	693
Persönlichkeitsstörungen	694
Rechtliche Aspekte und psychiatrische Notfälle	694
38. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS	697
Allgemeines	697
Begriffsdefinition	697
Ätiologie der sexuellen Dysfunktion bei HIV/AIDS	697
Studienlage	699

Diagnose	699
Therapie der sexuellen Dysfunktion	700
39. Postexpositionsprophylaxe (PEP)	704
Transmission von HIV.....	704
Infektionswahrscheinlichkeit.....	704
Wirksamkeit und Grenzen einer PEP.....	705
Wann besteht eine PEP-Indikation?	705
Risiken einer PEP	706
Sofortmaßnahmen	707
Einleitung einer PEP.....	707
Vorgehen im Verlauf einer PEP.....	708
TEIL 7 Medikamente.....	711
40. Antiretrovirale und wichtige Medikamente	712
3TC (Lamivudin)	712
Abacavir	712
Aciclovir	713
Amphotericin B	714
Atazanavir	714
Atovaquon	715
Atripla®	716
Azithromycin	716
AZT (Zidovudin).....	717
Boceprevir	717
Cidofovir	718
Clarithromycin	719
Clindamycin	719
Combivir®.....	720
Cotrimoxazol.....	720
D4T (Stavudin)	721
Dapson	721
Darunavir	722
Daunorubicin (liposomal).....	722
DDC (Zalcitabin)	723
DDI (Didanosin)	723
Delavirdin.....	724
Doxorubicin (liposomal)	724
Efavirenz	725
Emtricitabin (FTC).....	725
Erythropoetin	726
Ethambutol	727
Etravirin	727
Eviplera® (USA: Complera®)	728
Fosamprenavir	729
Foscarnet	729
Fluconazol	730
Ganciclovir	731
G-CSF	731
Indinavir	732
Interferon alpha 2a/2b	732

Isoniazid	733
Itraconazol	734
Kivexa® (USA: Epzicom®).....	734
Lopinavir	735
Maraviroc	735
Nelfinavir	736
Nevirapin	737
Pentamidin	738
Pyrimethamin.....	739
Raltegravir	739
Ribavirin	740
Rifabutin	741
Rifampicin	741
Rilpivirin.....	742
Ritonavir.....	743
Saquinavir.....	743
Sulfadiazin	744
T-20 (Enfuvirtide)	745
Telaprevir	745
Tenofovir	746
Tipranavir	747
Trizivir®.....	748
Truvada®	748
Valganciclovir	749
Voriconazol.....	750
41. Medikamenten-Interaktionen	751
Teil 1: ART + ART	752
Teil 2: ART + Begleitmedikation.....	754
Gastrointestinal wirksame Substanzen	754
Antiarrhythmika.....	755
Antidepressiva	757
Antidiabetika (orale).....	758
Antihistaminika.....	758
Antihypertensiva	758
Antikonvulsiva	759
Antimykotika.....	759
Calciumantagonisten	760
Immunsuppressiva/Zytostatika	761
Kontrazeptiva	762
Malaria-/Protozoen-Therapie.....	762
Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitoren	763
Statine/Lipidsenker.....	763
Substitution	763
Virustatika/Antivirale Substanzen.....	764
Sonstige.....	765
Bildtafeln	767
Stichwortverzeichnis	783

Abkürzungen

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AIN	anale intraepitheliale Neoplasie
ART	antiretrovirale Therapie
AUC	Area under the curve
BAL	bronchoalevoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalievirus
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CBV	Combivir
CT	Computertomographie
CTL	Zytotoxische T-Zellen
DD	Differentialdiagnose
DEXA	dual energy x-ray absorptiometry
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAP	Expanded Access Program
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erektile Dysfunktion
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ELISPOT	Enzyme Linked Immuno Spot Assay
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration (US-Arzneimittelzulassungsbehörde)
FDC	follikulär dendritische Zellen
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HbsAG	Hepatitis B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HDL	high-density lipoprotein
HHV-8	humanes Herpesvirus 8
HIV	Humanes Immunschwäche Virus
HIVAN	HIV-assozierte Nephropathie
HIVE	HIV-Enzephalopathie
HLA	human leukocyte antigen
HSR	Hypersensitivitätsreaktion
HSV	Herpes simplex virus
HPV	Humane Papillomviren
IC50	50 % inhibitory concentration
IE	internationale Einheiten
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome (Immunrekonstitutionssyndrom)

XVIII Abkürzungen

ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
ITT-Analyse	Intention-to-treat-Analyse
KHK	Koronare Herzerkrankung
KS	Kaposi-Sarkom
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low-density lipoprotein
LGV	Lymphogranuloma venereum
LIP	lymphoide interstitielle Pneumonie
LTNP	Long-Term-Non-Progressor
MAC	Mycobacterium avium complex
MHC	Major histocompatibility complex
MDR	multi-drug resistant (Multi-Drug-Resistenz)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Men who have sex with men
NASBA	Nukleinsäure-Sequenz-basierte Amplifikation
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	natural killer Zellen
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
OHL	Orale Haarleukoplakie
OI	Opportunistische Infektionen
PBMC	Periphere mononukleare Blutzellen
PCP	Pneumocystis-Pneumonie
PCR	Polymerase chain reaction
PEL	Primary effusion lymphoma
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PI	Proteaseinhibitor
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNP	Periphere Polyneuropathie
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom
RNA	Ribonukleinsäure
SD	sexuelle Dysfunktion
SIV	simian immunodeficiency virus
STD	sexually transmitted diseases
STI	structured treatment interruption, strukturierte Therapiepause
TAM	Thymidinanaloga-Mutationen
TCR	T-Zell-Rezeptor
TDM	therapeutisches Drug Monitoring
TSH	Thyroidea-stimulating-hormone
VL	Viruslast
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abkürzungen der Medikamente siehe ART-Kapitel.

TEIL 1

Grundlagen

1. Einleitung

JÜRGEN KURT ROCKSTROH

Die erworbene Immunschwäche AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) wurde erstmals 1981 als klinische Entität beschrieben. Die ersten Berichte gingen dabei auf eine ungewöhnliche Häufung bis dahin seltener Erkrankungen wie Kaposi-Sarkomen (KS) und Pneumocystis-Pneumonien (PCP) zurück. Obwohl diese Krankheitsbilder gelegentlich in verschiedenen Bevölkerungsgruppen vorkommen (so das KS bei älteren Männern aus dem Mittelmeerraum oder die PCP bei Leukämiepatienten nach intensiver Chemotherapie), war das Auftreten dieser Indikatorerkrankungen für einen Immundefekt bei bislang gesunden jungen Menschen noch nie beobachtet worden. Angesichts der anfangs betroffenen Patientengruppe, nämlich Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), wurden Erkrankung und Betroffene stark stigmatisiert. Nach dem man zunächst die Ursache in den spezifischen Lebensstilen vermutet hatte, konnte schließlich 1983 das Humane Immunschwäche Virus (HIV) als auslösender Erreger von AIDS identifiziert werden.

Bereits 1987 wurde mit AZT (Zidovudin, Retrovir®) die erste antiretrovirale Substanz eingeführt. Wenngleich diese – als Monotherapie – die HIV-Vermehrung nur ungenügend unterdrückte, gelang es so zumindest, Symptome der HIV-Infektion kurzfristig zu verbessern und das Auftreten von AIDS zeitlich etwas zu verzögern. Was dann folgte, bleibt in der Medizin einmalig: innerhalb weniger Jahre nach ihrer Entdeckung wurde aus einer unweigerlich tödlichen Erkrankung eine, die sich dauerhaft und effektiv behandeln ließ. Durch die rasche Einführung weiterer Medikamentenklassen und der so genannten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART, ein Begriff, der in diesem Buch inzwischen durch ART ersetzt wurde), gelang und gelingt es dauerhaft, die Virusvermehrung zu unterdrücken und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern – vorausgesetzt, die Medikamente werden regelmäßig eingenommen und toleriert. Langzeittoxizitäten und Resistenzen bedingten die Suche und Identifizierung weiterer viel versprechender Substanzen mit anderem Wirkmechanismus oder günstigerem Resistenzprofil. Auch Einnahmebedingungen und Verträglichkeit wurden verbessert. So stehen im Jahr 2012 mehrere HIV-Therapien mit lediglich 1–3 Tabletten einmal täglich zur Verfügung, was vor allem durch Fixdosis-Kombinationen möglich geworden ist.

Dies alles soll allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass eine lebenslange medikamentöse Behandlung erhebliche Probleme bereiten wird – sowohl was Therapietreue als auch mögliche Langzeittoxizitäten (bislang begrenzte Erfahrung über fünfzehn Jahre) angeht. Eine Infektion mit HIV sollte weiter unbedingt vermieden werden. Daher müssen unsere Anstrengungen neben einer weiteren Verbesserung der ART und neuen Konzepten wie etwa der Eradikation vor allem der Prävention gelten, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern.

Die HIV-Epidemie

1981 erschienen in Morbidity and Mortality Weekly Report und später im New England Journal of Medicine die ersten drei klinischen Beschreibungen von AIDS, die sowohl eine Epidemie ambulant erworbener Pneumocystis-Pneumonien meist zusammen mit oralem Soor bei zuvor gesunden homosexuellen Männern wie auch chronisch ulzerierende perianale Herpesinfektionen umfassten (Gottlieb 1981a, Gottlieb 1981b, Masur 1981, Siegal 1981).

Wenig später, im Juni 1982, wurde eine Notiz der Centers for Disease Control (CDC) über drei PCP-Fälle bei Hämophilen veröffentlicht (CDC 1982a). Im selben Jahr

wurden auch noch ein klinischer Fall einer Kryptosporidiose bei einem Hämophilen aus Pennsylvania (Eyster 1982) und eine AIDS-Erkrankung eines Kleinkindes nach einer Bluttransfusion publiziert (CDC 1982b). Das Auftreten von AIDS bei Hämophilen löste eine Diskussion aus, ob AIDS möglicherweise eine virusbedingte Erkrankung sei (Marx 1982). Vor allem die Ähnlichkeit der Risikopopulationen für AIDS und für Hepatitis B ließ eine virale Genese von AIDS vermuten.

Untersuchungen der AIDS-Patienten aus verschiedenen Risikokollektiven konnten rasch Gemeinsamkeiten aufzeigen: So waren bei allen Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, die CD4-positiven T-Lymphozyten erniedrigt. Dagegen lagen ein relativer und absoluter Anstieg der CD8-positiven T-Lymphozyten und eine eingeschränkte, mitogen-induzierte Proliferationsfähigkeit der Lymphozyten vor (Gottlieb 1981, Masur 1981, Siegal 1981, Mildvan 1982, Stahl 1982). Schnell wurde deutlich, dass eine manifeste Erkrankung jedoch keine Bedingung für den Immundefekt war. Ein Defekt der zellulären Immunität, verbunden mit einer Lymphadenopathie, wurde bereits sehr früh bei ansonsten asymptomatischen Männern, die Sex mit Männern haben, beschrieben (Kornfeld 1982, Stahl 1982). Im Januar 1983 erschien eine Beschreibung zweier Hämophiler mit Lymphadenopathiesyndrom, die beide erhebliche Störungen der zellulären Immunität aufwiesen (Ragni 1983). Sie ließ vermuten, dass es sich bei der Lymphadenopathie und der Störung der zellulären Immunität um ein Vorstadium von AIDS handelte und dass eine Übertragung des AIDS-Erregers durch Blutprodukte wahrscheinlich war. Nachfolgend erschien eine Fülle von Arbeiten, die über Veränderungen der zellulären Immunität bei Hämophilen berichteten. Im Wesentlichen zeigte sich eine verminderte CD4/CD8-Ratio, die als Ergebnis einer relativen und/oder absoluten Verminderung CD4-T-Lymphozyten bei meist bereits erhöhten CD8-T-Lymphozyten angesehen wurde. Lediglich bei Patienten, die mit geringen Mengen an Faktor VIII behandelt werden mussten, oder aber deren Faktor VIII aus kleinen Donor-Pools bestanden, fanden sich regelrechte Lymphozytensubpopulationen (Luban 1983, Rasi 1984).

Die immunologischen Befunde bei Hämophilen wurden zunächst kontrovers diskutiert. Zum Teil wurden sie mit der chronischen Antigenbelastung der Patienten durch die Faktor-VIII-Gabe erklärt. Andere Gruppen wiederum hielten diese Erklärung für unwahrscheinlich, da Hämophile bis zu dem Auftreten von AIDS kein erhöhtes Risiko für eine Infektion aufgewiesen hatten als andere Bevölkerungsgruppen (ausgenommen virale Infektionen, insbesondere Hepatitis B und Non-A-Non-B-Hepatitis über die Verabreichung von Blutprodukten). Insgesamt wurde zu diesem Zeitpunkt noch keine Veranlassung gesehen, das Konzept der Faktorenbehandlung bei Hämophilen infrage zu stellen (Anonymous 1983, Goldsmith 1983). Als mögliche alternative Erklärung für AIDS, vor allen Dingen innerhalb der Risikogruppe der Männer, die Sex mit Männern hatten, wurde die Koinfektion mit dem humanen Zytomegalievirus, Drogengebrauch, Inhalation von Amylnitrat (Poppers) und Exposition zu fremden Eiweißen (Spermatozoa) diskutiert (Essex 1997).

Im Jahr 1983 wurde von verschiedenen Forschergruppen die Vermutung geäußert, dass der mögliche Auslöser von AIDS eine Variante des T-lymphotropen Retrovirus (HTLV-I) sein könnte, das 1980 von Gallo und Kollegen entdeckt worden war (Essex 1983, Gallo 1983). Mehrere Argumente sprachen für diese Hypothese. So war HTLV-I zu diesem Zeitpunkt das einzige bekannte humane Virus mit dem Potential, CD4-T-Lymphozyten zu infizieren (Poesz 1980). Hinzu kam, dass HTLV-I über dieselben Transmissionswege übertragen wurde wie der mögliche Erreger von AIDS, nämlich über sexuelle Kontakte, über Blut und perinatal (Essex 1982).

Erste Versuche, ein Virus zu isolieren, das mit HTLV-I oder -II verwandt war, waren nur zum Teil erfolgreich. Obwohl kreuzreagierende Antikörper mit HTLV-verwandten Genomsequenzen in einer kleinen Anzahl von AIDS-Patienten gefunden werden

konnten, war die Reaktivität insgesamt doch sehr schwach und legte somit nur eine HTLV-Koinfektion nahe. Eher ließen diese Beobachtungen an die ätiologische Rolle eines weiter entfernten, schwach reaktiven Virus denken. In der Tat konnte dann wenig später durch die Isolation von HTLV-III, das später als humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) umbenannt wurde, der Erreger von AIDS identifiziert werden (Barre-Sinoussi 1983, Popovic 1984). Im Jahr 2008 wurde der französischen Forschergruppe um Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi für diese Arbeiten der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Übertragungswege

HIV wird im Wesentlichen übertragen durch

1. ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner (insbesondere bei nachweisbarer HI-Viruslast)
2. gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen
3. im Rahmen der Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen)

Alle anderen meist kasuistisch beschriebenen Infektionen sind ausgesprochen selten. Hierzu gehört die Übertragung im Rahmen von Transfusionen von Blut oder Blutprodukten in den Ländern, in denen Blutspenden nicht regelmäßig auf HIV untersucht werden.

Absolute Raritäten sind Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhäuten, oder auch eine HIV-Transmission über eine Bisswunde (Bartholomew 2008). Kürzlich wurden drei Fälle publiziert, in denen Mütter ihre Neugeborenen vermutlich durch vorgekaute Nahrung infizierten (Gaur 2008). Dies sind aber allesamt eher kasuistische Mitteilungen. Große Sammelstatistiken, insbesondere des CDC, die sich mit anderen möglichen Übertragungswegen beschäftigt haben, konnten klar und deutlich zeigen, dass das normale tägliche Miteinander, einschließlich Benutzung einer gemeinsamen Toilette oder Trinken aus demselben Glas, zu keiner Übertragung führt. Auch im Gesundheitswesen konnte in einer Sammelstatistik über Speichelkontakte, Kontakte zu Urin, oder aber infektiösem Blut in Kontakt zu Haut allesamt keine einzige Ansteckung festgestellt werden (Henderson 1990).

Nachfolgend sollen die verschiedenen Übertragungswege kurz vorgestellt und hinsichtlich begünstigender Faktoren und Risiken besprochen werden.

Sex

Der wichtigste Infektionsweg für HIV bleibt der Sexualkontakt. Voraussetzung für die sexuelle Übertragung ist der direkte Kontakt mit infizierten Körpersekreten bzw. -flüssigkeiten. Hierbei finden sich die höchsten Viruskonzentrationen im Blut und in der Samenflüssigkeit. In einer Untersuchung zur heterosexuellen Transmission bei Partnerinnen HIV-positiver Hämophiler in Bonn konnte eine Serokonversionsrate für HIV von 10 % festgestellt werden (Rockstroh 1995). Dabei war das Risiko der sexuellen Transmission deutlich erhöht, wenn beim Partner eine fortgeschrittene Immundefizienz bzw. ein fortgeschrittenes klinisches Stadium der HIV-Infektion vorlag. Es sei an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass für die individuelle Risikoexposition eine Berechnung des Transmissionsrisikos nicht möglich ist, da dieses durch viele Begleitumstände mit bestimmt wird, wie Sexualpraktiken, andere sexuell übertragbare Erkrankungen, Hautläsionen, Beschneidung und Schleimhautverletzung. Das durchschnittliche Transmissionsrisiko für unterschiedliche Sexualpraktiken ist in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikowahrscheinlichkeit für die HIV-Übertragung (modifiziert nach den Leitlinien der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaft siehe auch www.daignet.de)

Art des Kontaktes/Partners	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit bekannt HIV-positivem Partner	0,82 % (95 % KI 0,24 – 2,76) Range 0,1 – 7,5 %*
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,27 % (95 % KI 0,06 – 0,49)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06 % (95 % KI 0,02 – 0,19)
Ungeschützter rezeptiver Vaginalverkehr	0,05 – 0,15 %
Ungeschützter insertiver Vaginalverkehr	0,03 – 5,6 %
Oraler Sex	keine Wahrscheinlichkeit bekannt, jedoch sind Einzelfälle, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund, beschrieben (Lifson 1990)

Anmerkung: 95 % KI = Konfidenzintervall nach einer großen HIV-Serokonverterstudie (Vittinghoff 1999). *Schätzungen der Infektionswahrscheinlichkeit im Rahmen weiterer Studien – siehe auch Leitlinien zur HIV-Therapie, DMW 2009, 134:516-533

Die Abhängigkeit des Transmissionsrisikos von der vorliegenden Virusmenge hat wichtige epidemiologische Konsequenzen. Dort, wo Körperflüssigkeiten wie Blut und Sperma innerhalb von Tagen und Wochen mit vielen Personen ausgetauscht werden, besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, Menschen zu begegnen, die erst seit kurzer Zeit infiziert und daher hoch infektiös sind. Ebenso erhöht ist die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der wenigen Wochen zwischen der eigenen Neuinfektion und dem Auftreten von Antikörpern andere Menschen zu infizieren. Besonders infektiös ist dann wieder das Stadium, wenn ohne Kenntnis der Diagnose die Infektion fort schreitet und kurz vor Ausbruch von AIDS erneut hohe Viruslasten zu beobachten sind. Geschlechtskrankheiten und Entzündungen öffnen physiologische Haut- und Schleimhautbarrieren und steigern so das Risiko einer HIV-Infektion. Dies gilt insbesondere in den Endemiegebieten mit hoher Prävalenz anderer Geschlechtskrankheiten. So sind vor allem genitale Herpesinfektionen ein möglicher Kofaktor für die Verbreitung von HIV in Endemiegebieten (Mahiane 2009).

Die Beobachtung, dass die Höhe der Viruslast offensichtlich entscheidend für die Infektiosität einer infizierten Person ist, hat eine zum Teil sehr kontroverse Diskussion über die Möglichkeit ungeschützter Sexualkontakte ausgelöst. So hat die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) vorgeschlagen, HIV-infizierte Personen, deren Viruslast unter ART unter Nachweisgrenze ist und die seit mindestens sechs Monaten antiretroviral behandelt werden, die Behandlung konsequent und zuverlässig durchführen und sich regelmäßig in ärztliche Kontrolle begeben sowie keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern aufweisen, als Personen zu betrachten, die HIV über Sexualkontakte vermutlich nicht weitergeben und entsprechend auch ungeschützt Sex haben dürfen (Vernazza 2008).

Ziel der EKAF-Empfehlung ist es, Menschen mit und ohne HIV-Infektion Ängste zu nehmen und dadurch ein weitgehend normales Sexualleben zu ermöglichen. Diese Meinung wird jedoch nicht von allen im HIV-Bereich Tätigen geteilt. Jüngst sorgte ein Fall aus Frankfurt für Aufsehen (Stürmer 2008), bei dem HIV trotz nicht nachweisbarer Viruslast unter ART übertragen worden war (siehe auch ART-Kapitel *Prävention*).

Spritzentausch

Die gemeinsame Nutzung von Spritzen und Kanülen ist der wichtigste Übertragungsweg für HIV bei Menschen, die intravenös drogenabhängig sind. Aufgrund der meist recht großen Blutmenge, die übertragen wird, ist das Risiko hoch. Durch die Aspiration zur Überprüfung der Nadellage wird Blut in die Spritze eingebracht und stellt so das Reservoir für eine Übertragung dar.

Mit Einführung der Nadelaustauschprogramme, Aufstellen von Spritzenautomaten, Methadon-Substitution und durch viele andere präventive Maßnahmen sowie soziale Programme hat sich die HIV-Transmissionsrate bei intravenös Drogenabhängigen in Westeuropa erfreulicherweise dramatisch reduziert. In osteuropäischen Ländern, wo Drogengebrauch als kriminelle Tat verfolgt wird und keine sauberen Spritzbestecke zur Verfügung gestellt werden, findet sich ungebrochen eine weitere Zunahme der HIV-Transmissionen. Es bleibt zu hoffen, dass die Erfolge in Westeuropa zu einer liberalen Handhabung und Bereitstellung solcher Präventionsprogramme in Osteuropa führen werden.

Mutter-Kind-Übertragung

Ohne jede Maßnahme werden bis zu 40 % der Kinder HIV-1-positiver Mütter mit HIV-1 infiziert. Der wichtigste Risikofaktor ist die Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt. Seit 1995 konnte in Deutschland bei Schwangeren mit bekannter HIV-1-Infektion die Mutter-Kind-Transmissionsrate auf 1 bis 2 % reduziert werden. Diese niedrige Übertragungsrage wurde erreicht durch die Kombination einer antiretroviralen Behandlung bzw. Prophylaxe der Schwangeren, einer elektiven Sectio vor Beginn der Wehen (heute nicht mehr unbedingt in allen Fällen erforderlich), der antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen und Stillverzicht.

Zu Details siehe das Kapitel *HIV und Schwangerschaft* sowie die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft bei HIV-exponierten Neugeborenen (DMW 2009; 134: S 40-S 54 und auch die Website www.daignet.de, wo online die aktualisierten Leitlinien von 2011 zu finden sind).

Blut

Die Übertragung von HIV über Blut und Blutprodukte bleibt weltweit ein zwar immer geringer werdendes, aber dennoch nicht vollständig eliminiertes Infektionsrisiko. In Deutschland gelten Blut und Blutprodukte als sicher. Seit 1985 werden alle Blutspenden auf Antikörper gegen HIV-1 getestet, seit 1989 auch auf HIV-2. Seit einigen Jahren werden jetzt auch Sammel-PCR durchgeführt, um auch Spender zu identifizieren, die in der Serokonversion sind und bei denen der HIV-ELISA noch nicht positiv ist. Weiterhin werden Menschen mit so genanntem Risikoverhalten, also aktiv drogenabhängige oder promiskuitive Männer und Frauen, sowie Einwanderer aus Hochendemiegebieten von einer Blutspende ausgeschlossen.

Beruflich erworbene HIV-Infektion

Das Risiko, sich nach einer Nadelstichverletzung mit HIV-infiziertem Material zu infizieren, liegt insgesamt bei 0,3 %. Dabei ist das Risiko bei einer Hohlneedle – z.B. bei der Blutentnahme – deutlich höher als bei einer chirurgischen Nadel. Zur Postexpositionsprophylaxe siehe das entsprechende Kapitel in diesem Buch. Die Gefahr, die von HIV-infiziertem Medizinpersonal selber ausgeht, ist hingegen als sehr gering einzustufen. 1993 wurden 19.036 Patienten von 57 HIV-infizierten Ärzten, Zahnärzten und Medizinstudenten untersucht (CDC 1993a). Zwar waren 92 Patienten HIV-positiv, doch war keiner von seinem Behandler infiziert worden.

Nicht taugliche Übertragungswege

Im Allgemeinen ist HIV durch Alltagskontakte zwischen Familienangehörigen unwahrscheinlich. Wichtig ist es, Blut-Blut-Kontakte zu vermeiden. Daher sollten keine Rasierklingen oder Zahnbürsten gemeinsam benutzt werden. Im Falle von Kanülenbenutzung sollten die Kanülen direkt in den Abwurfbehälter gelangen und nicht in die Plastikspritze zurückgesteckt werden.

Insekten

Alle Studien, die eine mögliche Übertragung von HIV durch Insekten untersucht haben, sind zu dem gleichen Ergebnis gekommen, nämlich dass dies nicht möglich ist. Dies gilt auch für Studien, die in Afrika mit hoher AIDS-Prävalenz und großen Insektenpopulationen, wie z.B. Mücken, durchgeführt worden sind (Castro 1988).

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Der natürliche Verlauf – also ohne antiretrovirale Therapie – ist in der Abbildung 1 dargestellt. Kurze Zeit nach der Erstinfektion wird bei einigen Patienten ein so genanntes akutes retrovirales Syndrom beobachtet, das selten länger als vier Wochen andauert. Leitsymptome sind Lymphknotenschwellung, Fieber, ein makulopapulöses Exanthem und Myalgien (siehe auch das Kapitel *Akute HIV-Infektion*). Die Symptome sind dabei unspezifisch und variabel, so dass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird. Eine Periode von mehreren Jahren folgt, in denen die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind.

Danach können Beschwerden oder Erkrankungen auftreten, die nach der CDC-Klassifikation (siehe Tabelle 2) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden. Hier sind insbesondere oraler Soor, die orale Haarleukoplakie und der Herpes Zoster zu erwähnen, welche differentialdiagnostisch immer an eine HIV-Infektion denken lassen sollten. Diese Erkrankungen sind zwar nicht AIDS-definierend, jedoch ursächlich auf die HIV-Infektion zurückzuführen und weisen auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hin.

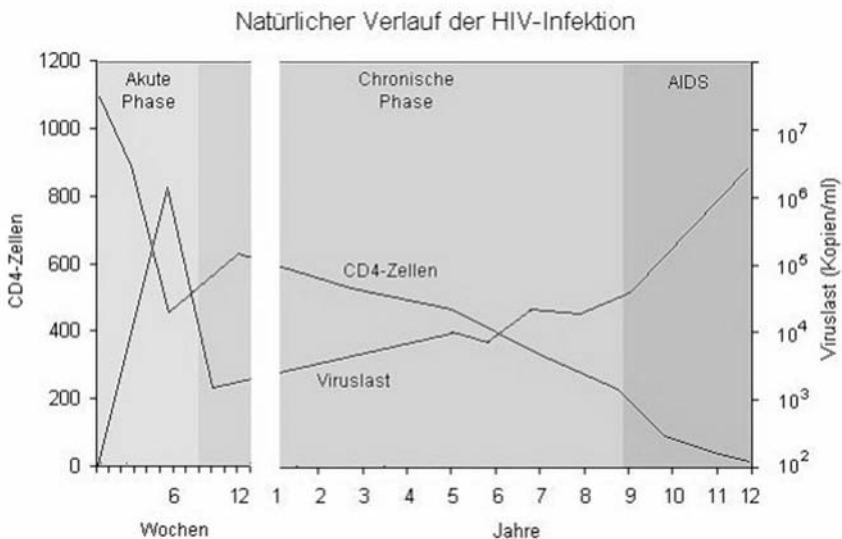


Abbildung 1: Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Tabelle 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A

Asymptomatische HIV-Infektion

- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben oder Ovarialabszesses
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C

AIDS-definierende Erkrankungen

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

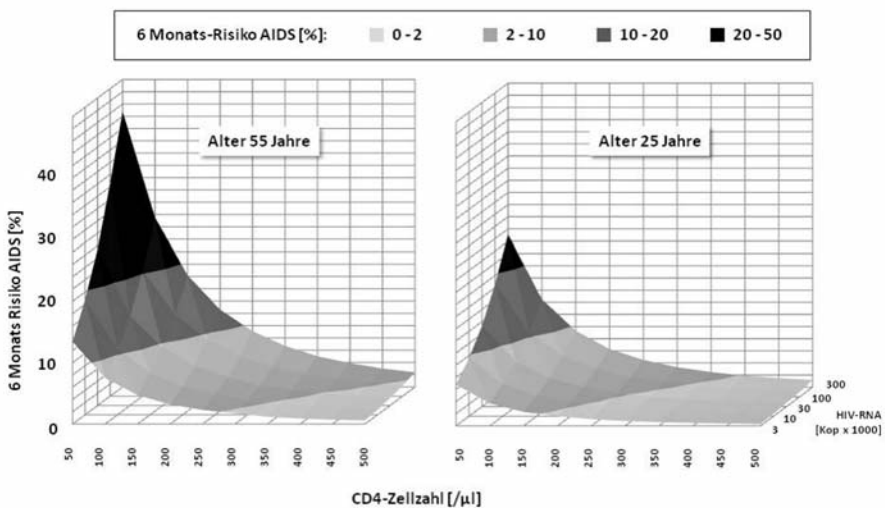
Noch später treten AIDS-definierende Erkrankungen auf – im Median 8 bis 10 Jahre nach der Erstinfektion. Sie führen ohne hochaktive antiretrovirale Therapie nach individuell unterschiedlich langer Zeit schließlich zum Tod.

Die HI-Viruslast, die kurz nach der Primärinfektion extrem hohe Werte erreicht, sinkt zeitgleich mit dem Auftreten von HIV-Antikörpern meist auf weniger als 1 % des initialen Wertes ab und bleibt dann zunächst relativ stabil. Dieser Wert wird als viraler Setpoint bezeichnet. Seine Höhe bestimmt entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression. Während Patienten mit weniger als 1.000 HIV-RNA-Kopien/ml auch nach 12 Jahren so gut wie gar nicht an AIDS erkrankt sind, haben mehr als 80 % der Patienten, die zwei Jahre nach Serokonversion eine Viruslast von mehr als 100.000 Viruskopien aufweisen, bereits eine manifeste AIDS-Erkrankung entwickelt (O'Brien 1996).

Je höher der virale Setpoint ist, desto schneller kommt es zu einem Abfall der CD4-Zellen. Diese sinken meist schon deutlich während der akuten Infektion, um sich dann nach einigen Monaten zunächst wieder oberhalb der Normwerte, allerdings selten wieder auf die Werte vor Infektion, zu bewegen. Die Normwerte sind je nach Labor unterschiedlich und liegen für Erwachsene meist etwa „absolut“ bei 435 – 1600/µl bzw. „relativ“ bei 31 – 60 % der Lymphozyten. Für Kinder gelten andere Normwerte (siehe Kapitel Pädiatrie).

Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einem allmählichen Abfall der CD4-Zellen. Ab einer CD4-Zellzahl von unter 200/µl muss dann mit zunehmender Zeit vermehrt mit dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen gerechnet werden. Zu Abschätzung des Grades der Immundefizienz sollte dabei immer auch der relative Anteil der CD4-Zellen mit berücksichtigt werden, da unter bestimmten Umständen (z.B. unter myelosuppressiver Interferontherapie) niedrige absolute Helferzellen im Rahmen der Leuko- und Lymphopenie beobachtet werden, obwohl prozentual noch ein guter Immunstatus vorliegt. 200 CD4-Zellen/µl entsprechen dabei etwa 15 % CD4-positiver Lymphozyten. Umgekehrt kann die absolute Zahl auch falsch hohe Werte suggerieren, zum Beispiel nach Splenektomie.

Risiko AIDS in Abhängigkeit von CD4-Zellzahl, HIV-RNA und Alter



Grafik basierend auf Daten von Phillips et al. CASCADE Collaboration. AIDS 2004; 18 (1): 51 – 58.

Je nach Geschwindigkeit des CD4-Zell-Abfalls unterscheidet man (nach Stein 1997) Patienten mit einem hohem Risiko der Krankheitsprogression (Abfall über 100/ μ l innerhalb von 6 Monaten), Patienten mit moderatem Risiko (Abfall 20–50/ μ l pro Jahr) und niedrigem Risiko (Abfall unter 20/ μ l pro Jahr). Während das AIDS-Risiko insgesamt unterhalb 200 CD4-Zellen/ μ l deutlich ansteigt, bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen AIDS-definierenden Erkrankungen (siehe auch Kapitel *AIDS*). So treten opportunistische Infektionen häufig bei deutlich niedrigeren CD4-Zellzahlen auf als AIDS-assoziierte Malignome (Schwartländer 1992). Neben der CD4-Zellzahl und der Höhe der Viruslast ist aber auch das Alter des Patienten ein wichtiger Risikofaktor an AIDS zu erkranken (Abbildung 2). So hat ein 55-jähriger Patient bei 50 CD4-Zellen/ μ l und einer HIV-RNA von 300.000 Kopien/ml ein fast doppelt so hohes AIDS-Risiko wie ein 25-jähriger Patient. In den aktualisierten HIV-Therapieleitlinien wird der empfohlene Therapiebeginn daher auch durch individuelle Faktoren wie Alter und Höhe der Viruslast mit bestimmt.

Zwischen der ersten AIDS-Komplikation und dem Tod vergehen in der „prä-HAART-Ära“ in der Regel zwischen zwei und vier Jahre. Ohne Therapie der Erkrankung sterben vermutlich mehr als 90 % aller HIV-Patienten an AIDS. Mit der Verfügbarkeit der ART lässt sich heute jedoch ein Voranschreiten der Erkrankung bis hin zum Stadium AIDS verhindern. Mit Erreichen der maximalen Suppression der HIV-RNA kommt es in aller Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und zu einer fast normalen Lebenserwartung. Die Höhe der Viruslast bzw. des viralen Setpoints wird bestimmt durch eine Reihe von wirtsspezifischen Faktoren, wie Chemokinrezeptormutationen, HLA-Besatz und weiteren, zum Teil noch nicht identifizierten Faktoren. Hinzu kommen auch viruseigene Faktoren, die mit für die Progression entscheidend sein dürften. Hierzu sei auf das Kapitel *Grundlagen* verwiesen. Wichtig ist es, sich vorzustellen, dass es sich bei der messbaren Virusaktivität um ein Gleichgewicht zwischen entstehenden und abgetöteten Viren handelt.

Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Zur Stadien-Einteilung wird meist noch die CDC-Klassifikation von 1993 benutzt, die als Kriterien sowohl die CD4-Zellzahl als auch die Klinik des individuellen Patienten verwendet (siehe Tabelle 3). Für beide Kriterien gibt es jeweils drei Stadien.

Tabelle 3: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993

Klinik / CD4-Zellen	asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung*
> 500/ μ l	A1	B1	C1
200 – 499/ μ l	A2	B2	C2
< 200/ μ l	A3	B3	C3

* zu den AIDS-Erkrankungen bzw. Klinik siehe Tabelle 2.

In 2008 wurde eine überarbeitete Version des CDC zur Stadien-Einteilung von HIV/AIDS vorgelegt. Diese gilt für Jugendliche über 13 Jahre und Erwachsene gleichermaßen und ist in der Tabelle 4 zusammengefasst. Ziel der Überarbeitung war es, eine vereinfachte Einteilung zum epidemiologischen Monitoring von HIV und AIDS anzubieten, die zudem der verbesserten Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten Rechnung tragen sollte. Neben den unten neu eingeführten drei Stadien der HIV-Infektion wurde auch eine vierte Kategorie (HIV-Infektion, Stadium unbekannt) eingeführt in die Patienten ohne Kenntnis von CD4-Zellzahl oder Krankheitsvor-geschichte aufgeführt werden können.

Tabelle 4: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2008

Stadium	AIDS-Erkrankungen*	CD4-Zellen
1	keine	> 500/ μ l oder \geq 29 %
2	keine	200–499/ μ l oder 14–28 %
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	oder < 200/ μ l oder <14 %
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

* zu den AIDS-Erkrankungen siehe Tabelle 2, hier hat es keine Änderungen gegeben.

Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist. Ein Beispiel: So erhält ein zuvor asymptomatischer Patient mit 530 CD4-Zellen/ μ l (Kategorie A1, neue Klassifikation: Stadium 1) bei einem oralen Soor und einem Abfall der CD4-Zellen auf 320/ μ l die Kategorie B2 (neu: Stadium 2). Wenn derselbe Patient nach erfolgreicher Soor-Therapie und Einleitung der ART erneut eine CD4-Zellzahl von 550/ μ l aufweist, so bleibt die Kategorie B2 (neu: Stadium 2) bestehen.

Die CDC-Klassifikation ermöglicht eine rasche erste Orientierung zum (bislang schlechtesten) Zustand eines HIV-Patienten. Über die aktuelle Situation sagt sie allerdings nichts aus. Anders als in Europa, wo der Begriff AIDS nur angewendet wird, wenn eine AIDS-definierende Erkrankung aufgetreten ist, wird in den USA auch ein Abfall der CD4-Zellen auf unter 200/ μ l als AIDS gewertet. Alte Staging-Systeme wie Walter-Reed oder die Frankfurter Klassifikation werden nicht mehr verwendet.

Epidemiologie

Das HI-Virus ist wahrscheinlich in den 20–30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts entstanden, als in Westafrika das Simian Immunodeficiency Virus (SIV) vom Schimpanse auf den Menschen übertrat (Worobey 2008). Die älteste HIV-positive Probe eines Menschen stammt aus dem Jahr 1959 und wurde in Kinshasa (Zaire, Demokratische Republik Kongo) gefunden (Zhu 1998). Nach der Erstbeschreibung von AIDS 1981 gibt es inzwischen kein Land mehr, das nicht betroffen ist.

Meist erkranken zunächst Personen aus so genannten Hochrisikogruppen (i.v. Drogengebraucher/-innen, Menschen in der Prostitution und Männer, die Sex mit Männern haben), wobei sich anschließend auch andere Personengruppen durch ungeschützten Sex anstecken. In den meisten Industrienationen ist homosexueller Geschlechtsverkehr der häufigste Übertragungsmodus, in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion sind dies intravenöser Drogengebrauch und Austausch von Spritzen. In Subsahara/Afrika infizieren sich die meisten Menschen durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr. Die Prävalenzen in verschiedenen Ländern und ihre Auswirkungen auf Gesellschaften unterscheiden sich somit deutlich. In den Industriestaaten Westeuropas eher ein marginales Gesundheitsproblem, ist AIDS in Subsahara/Afrika zur häufigsten Todesursache überhaupt geworden. Jeder 5. Todesfall in Afrika ist inzwischen auf HIV/AIDS zurückzuführen, die Lebenserwartung in einigen Staaten um über 20 Jahre gesunken. Weit über 10 Millionen Kinder wurden bereits zu Waisen. Die Wirtschaft der hauptsächlich betroffenen Staaten erlitt und erleidet massive Einbrüche. Laut UNAIDS lebten Ende 2010 weltweit 34 Millionen Menschen mit HIV/AIDS (davon 50 % Frauen). Etwa 1,8 Millionen Menschen starben an AIDS (siehe Tabelle 5). Damit ist ein deutlicher Rückgang der AIDS-assoziierten Todesfällen von vormals 2,2 Millionen zu verzeichnen, was auf einen breiteren Zugang zur ART hin deutet. Erfreulich ist auch, dass zwischen 1997 und 2010 die Zahl der jährlichen HIV-Neuinfektionen um 21% zurück gegangen ist.

12 Grundlagen

Tabelle 5: Die AIDS-Epidemie nach Daten von UNAIDS, 2011 (www.unaids.org)

	HIV-infizierte Erwachsene und Kinder	HIV-Prävalenz unter Erwachsenen in 2010	Neuinfektionen in 2009	Jährliche Todesfälle durch AIDS in 2010
Subsahara-Afrika	22.900.000	5,0 %	1.900.000	1.200.000
Naher Osten und Nordafrika	470.000	0,2 %	59.000	35.000
Süd- und Südostasien	4.000.000	0,3 %	270.000	250.000
Ostasien	790.000	0,1 %	88.000	56.000
Ozeanien	54.000	0,3 %	3.300	1.600
Lateinamerika	1.500.000	0,4 %	100.000	67.000
Karibik	200.000	0,9 %	12.000	9.000
Nordamerika	1.300.000	0,6 %	58.000	20.000
Osteuropa und Zentralasien	1.500.000	0,9 %	160.000	90.000
West- und Zentraleuropa	840.000	0,2 %	30.000	9.900
Gesamt	34.000.000	0,8 %	2.700.000	1.800.000

Am schwersten betroffen sind die Regionen Subsahara/Afrika, wo ca. 23 Millionen HIV-infizierter Menschen leben. Die größte Ausbreitungsgeschwindigkeit zeigt sich derzeit in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion, vor allem in Estland, Lettland, Russland und der Ukraine sowie in Süd- und Südostasien.

In Deutschland lebten Ende 2011 laut Robert-Koch-Institut 73.000 Menschen mit HIV/AIDS, darunter 14.000 Frauen, siehe dazu die folgende Tabelle 6.

Tabelle 6: Epidemiologische Eckdaten zu HIV/AIDS in Deutschland (modifiziert nach rki.de)

Population	Infektionen (unterer – oberer Schätzwert)
Menschen, die Ende 2011 mit HIV/AIDS leben	ca. 73.000 (66.000 – 88.000)
Männer	ca. 59.000 (53.000 – 64.500)
Frauen	ca. 14.000 (12.700 – 15.200)
Darunter Kinder	ca. 200
Verteilung nach Infektionsrisiko	
Männer, die Sex mit Männern haben	ca. 46.500 (41.900 – 51.300)
Personen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben	ca. 10.500 (9.700 – 10.750)
Personen aus sog. Hochprävalenzregionen	ca. 9.000 (8.600 – 9.600)
i.v. Drogengebraucher	ca. 6.800 (5.600 – 7.900)
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger	ca. 450
Mutter-Kind-Transmission	ca. 420

Zusammenfassung

Erste serologische Hinweise auf HIV-Antikörper finden sich in alten Seren aus Zaire von 1959, aus Uganda von 1972 und aus Malawi von 1974 – Beweise, dass HIV bereits um diese Zeit in Zentralafrika zirkulierte. Die ersten AIDS-Fälle sind dann 1981 in den USA beschrieben worden. 1983 folgte die Entdeckung von HIV als Ursache von AIDS. Seitdem ist es zu einer weltweiten Epidemie gekommen, die sich auch jetzt,

30 Jahre später, mit 2,7 Millionen Neuinfektionen pro Jahr fast ungebrochen weiter verbreitet. Insbesondere die hohen Neuinfektionsraten in Osteuropa und Asien deuten auf die vielfachen Herausforderungen im Bereich der Prävention hin, die es aktuell und in der nahen Zukunft zu meistern gilt. Wenngleich die bisherigen Therapie-Erfolge an eine fast normale Lebenserwartung von HIV-infizierten Menschen glauben lassen, so bleibt doch das Wissen um den natürlichen Verlauf der HIV-Infektion substantiell – und zwar nicht nur, um den richtigen Zeitpunkt für den Beginn einer ART zu bestimmen, sondern um auch bei Menschen mit ersten Symptomen der HIV-Erkrankung die Diagnose vor Ausbruch von AIDS zu stellen. Angesichts von einem Anteil von 50 % aller infizierten Menschen in Europa, die von ihrer HIV-Infektion noch nichts wissen, bleiben auch in der Diagnosedstellung erhebliche Herausforderungen. Diese werden in Europa momentan gemeinsam angegangen (www.HIVeurope.eu), und zwar nicht nur um Patienten rechtzeitig antiretroviral behandeln zu können, sondern auch um durch entsprechende Behandlung und Aufklärung die Neuinfektionszahlen zu reduzieren.

Literatur

- Anonymous: Acquired immunodeficiency in hemophilia. *Lancet* 1983; 1: 745
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71.
- Bartholomew CF, Jones AM. Human bites: a rare risk factor for HIV transmission. *AIDS* 2006, 20:631-2.
- Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the US. *Science* 1988, 239: 193-7.
- Centers for Disease Control (1982a). Epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 249
- Centers for Disease Control (1982b). Epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 294.
- Centers for Disease Control (1993a). Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993, 42: 329-31.
- Centers for Disease Control (2008). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years – United States, 2008. *MMWR Recommendations and Reports* 2008;57:1-8
- Essex M, Adult T-cell leucemia/lymphoma: role of a human retrovirus. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 981-985
- Essex M, McLane MF, Lee TH, et al. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leucemia virus in patients with AIDS. *Science* 1983; 22: 859-862
- Essex ME. Origin of acquired immunodeficiency syndrome. In: VT DeVita jun, S Hellman, SA Rosenberg: *AIDS: Biology, diagnosis, treatment and prevention*. 4th edition, Lippincott-Raven Publ, 3-14; 1997
- Eyster ME, Koch KL, Abt AB, et al. Cryptosporidiosis in a hemophilic with acquired immunodeficiency. *Blood* 1982; 60 (Suppl 1): 211A (abstract)
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leucemia virus in acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1983; 220: 865-867
- Gaur A, Dominguez K, Kalish M, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Mitchell C. Practice of offering a child pre-masticated food: an unrecognized possible risk factor for HIV transmission. Abstract 613b, 15th CROI 2008, Boston.
- Goldsmith JC, Moseley PL, Monick M, et al. T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 294-296
- Gottlieb MS (1981a), Schanker HM, Fan PT, et al. Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles. *MMWR Weekly* 1981, 30: 250-2s.
- Gottlieb MS (1981b), Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981, 305:1425-31.
- Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med* 1990, 113:740-6.
- Kornfeld H, Vande-Stouwe RA, Lange M, et al. T-lymphocyte subpopulations in homosexual men. *New Engl J Med* 1982; 307: 729-731
- Lifson AR, O'Malley PM, Hessel NA, et al. HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices. *Am J Public Health* 1990; 80: 1509-1511
- Luban NLC, Kelleher JF jr, Reaman GH. Altered distribution of T-lymphocyte subpopulations in children and adolescents with haemophilia. *Lancet* 1983; 1: 503-505
- Mahiane SG, Legeai C, Taljaard D, et al. Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. *AIDS* 2009; 23: 377-383

14 Grundlagen

Marx JL. New disease battles a medical community. *Science* 1982; 217: 618-621

Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305:1431-8.

Mildvan D, Mathur U, Enlow RW, et al. Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96: 700-704

O'Brien TR, Blattner, WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA-levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA* 1996; 276: 105-110

Poiesz PJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and culture lymphocytes of a patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-7419

Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500

Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, et al. Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. *Lancet* 1983; 1: 213-214

Rasi VP, Koistinen JL, Lohman CM, et al. Normal T-cell subset ratios in patients with severe haemophilia A treated with cryoprecipitate. *Lancet* 1984; 1: 461.

Rockstroh JK, Ewig S, Bauer T, et al. Male to female transmission of HIV in a cohort of hemophiliacs-frequency, risk-factors and effect of sexual counseling infection 1995; 23: 29-32

Schwartländer B, Horsburgh CR Jr, Hamouda O, et al. Changes in the spectrum of AIDS-defining conditions and decrease in CD4+ lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991. *AIDS* 1992, 6:413-20.

Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerated herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305: 1439-1444

Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, et al. Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma. *Am J Med* 1982; 73: 171-178

Stein DS, Lyles RH, Graham NM, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage HIV infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. *J Infect Dis* 1997, 176:1161-7.

Stürmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *AntivirTher* 2008; 13:729-732

Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008; 89:5, 165-169. www.aids.ch/d/hivpositiv/pdf/EKAF_d.pdf

Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of hiv transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999, 150:306-11.

Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008, 455:661-4.

2. Der HIV-Test

CHRISTIAN NOAH

Eine frühzeitige Diagnose der HIV-Infektion ist wichtig: Sie ermöglicht den Patienten einerseits den Zugang zur antiretroviralen Therapie, andererseits hilft sie, eine weitere Transmissionen zu vermeiden. Trotz flächendeckender Testangebote wird die HIV-Infektion dennoch oft erst in einem späten Stadium erkannt und diagnostiziert. Bei etwa einem Drittel der HIV-Patienten besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittener Immundefekt mit einer CD4-Zellzahl von unter 200/μl bzw. eine klinisch manifeste AIDS-Erkrankung (RKI 2011). Gemäß aktueller Mutterschaftsrichtlinien muss jeder Schwangeren ein HIV-Test angeboten werden. Im Blut- und Organspendewesen ist darüber hinaus die Durchführung einer HIV-Diagnostik bei der spendenden Person vor Freigabe der Spende obligatorisch, um eine entsprechende Infektionssicherheit zu garantieren.

Grundlagen der HIV-Diagnostik

Die Labordiagnose der HIV-Infektion basiert primär auf einem Suchtest (Screening-Test), dessen Ergebnis im reaktiven Fall mit einem alternativen Testformat (Bestätigungstest) verifiziert werden muss (Stufendiagnostik). Als Suchtest sollte aufgrund seiner vergleichsweise hohen Sensitivität ein kombinierter Test eingesetzt werden. Diese „Combostests“ bzw. HIV-Tests der 4. Generation weisen simultan sowohl HIV-spezifische Antikörper als auch das HIV-1-Antigen p24 nach (Brust 2000, Weber 2002, Sickinger 2004, Skidmore 2009, Bentsen 2011). Eine „seronegative“ HIV-Infektion ist eine absolute Rarität und in der Praxis zu vernachlässigen (Spivak 2010). Zugelassene Suchtests erfassen alle bekannten HIV-Typen (HIV-1 und -2), HIV-Gruppen und HIV-Subtypen.

Das technische Grundprinzip ist bei allen kommerziell verfügbaren Suchtest-Systemen gleich und beruht auf der Antigen-Antikörper-Bindung: „Prototyp“ ist ein ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Dessen zentrales Element ist eine Kunststoffplatte mit 96 Vertiefungen (Mikrotiterplatte), die als Reaktionsgefäße (Kavitäten) dienen. An der Oberfläche der einzelnen Kavitäten befinden sich gekoppelte HIV-Antigene bzw. HIV-p24-Antikörper. Wird Patientenserum oder -plasma, das HIV-Antikörper enthält, in eine Kavität gegeben binden diese an das gekoppelte Antigen. Es wird ein Enzym-markierter zweiter Antikörper hinzugefügt, der humane Antikörper erkennt und bindet. Schließlich erfolgt die Zugabe eines Substrats, das vom Enzym am Zweitantikörper umgesetzt wird. Folge ist ein Farbumschlag, der photometrisch gemessen wird. Die optische Dichte korreliert mit der HIV-Antikörperkonzentration in der Patientenprobe: je höher die Farbintensität, desto mehr Antikörper sind in der Probe enthalten.

Ausgehend von diesem „Prototyp“ haben einige Weiterentwicklungen die Leistungsfähigkeit und Effizienz des Suchtests verbessert (Perry 2008). Moderne Testsysteme sind weitgehend automatisiert, erreichen ein sehr hohes Maß an Standardisierung und liefern ein Testergebnis in deutlich weniger als einer Stunde. Bei diesen Systemen besteht die Festphase aus Mikropartikeln, an die Virusantigen und -antikörper gekoppelt sind. Entsprechend wird die Methode als „Microparticle Enzyme Immunoassay“ (MEIA) bezeichnet.

Der Messwert ist in der Regel ein dimensionsfreier Index, der aus dem Quotienten des Messwertes der Patientenprobe und der Negativkontrolle berechnet wird (Sample/Control, S/Co). Werte unter 1 werden als negativ, Werte darüber als reaktiv beurteilt. Es sollte stets von einem „reaktiven“ und nicht von einem „positiven“

Ergebnis gesprochen werden, um zu dokumentieren, dass dieses Ergebnis mit Hilfe eines zweiten Testformats bestätigt werden muss.

Während beim HIV-Suchtest eine maximale Sensitivität oberste Priorität hat (es soll möglichst keine Infektion übersehen werden), steht beim Bestätigungstest eine hohe Spezifität im Vordergrund. Für die in Deutschland zugelassenen HIV-Suchtests wird eine Spezifität von mindestens 99,5 % gefordert. Das bedeutet, dass im Durchschnitt eine von 200 HIV-negativen Proben ein falsch-reaktives Testergebnis aufweisen darf. Falsch-reaktive Ergebnisse werden zum Beispiel durch eine Stimulierung des Immunsystems verursacht (Virus-Infektionen, Schwangerschaft, Impfungen, Autoimmunerkrankungen). Dies bedingt, dass in bestimmten Patientengruppen (Schwangere, Dialyse-Patienten) vermehrt falsch-reaktive Suchtestergebnisse auftreten können.

Zur Bestätigung eines reaktiven Suchtest-Ergebnisses wird am häufigsten eine Westernblot-(Immunoblot-)Analyse durchgeführt. Dafür werden Virusproteine (Antigene) entsprechend ihrem Molekulargewicht elektrophoretisch aufgetrennt und auf eine Membran übertragen, die dann als Teststreifen verwendet wird. Eine Weiterentwicklung ist der so genannte Line-Blot, bei dem rekombinante HIV-Antigene auf eine Membran gesprüht werden. Der Teststreifen wird mit dem Patientenserum oder -plasma inkubiert. Sind HIV-spezifische Antikörper vorhanden, so binden diese an das Antigen. Dieser Antigen-Antikörper-Komplex wird analog zum ELISA (siehe oben) mittels Enzym-markiertem Antikörper und einem entsprechenden Substrat auf dem Teststreifen sichtbar gemacht. Entsprechend der vorliegenden Antikörperspezifitäten tritt ein korrespondierendes Bandenspektrum auf dem Teststreifen auf.

Die einzelnen HIV-Proteine werden drei funktionellen Gruppen zugeordnet:

- Hüllproteine (env): gp41, gp160, gp120
- Polymerase-Proteine (pol): p31/p34, p39/p40, p51/p52, p66/p68
- Kernproteine (gag): p17/p18, p24/p25, p55

Dabei steht „p“ für Protein, „gp“ für Glykoprotein. Die nachfolgende Zahl bezeichnet jeweils das Molekulargewicht.

Die Antikörperbildung nach Infektion folgt einer bestimmten Kinetik: Während Antikörper gegen p24 und gp120 früh nachweisbar sind, tritt die p31-Bande in der Regel erst später im Infektionsverlauf auf (Fiebig 2003). Ein Westernblot wird als sicher positiv bewertet, wenn mindestens zwei bis drei Banden sichtbar sind.

Hinsichtlich der Antikörperspezifitäten sind die Kriterien für ein positives Ergebnis jedoch international nicht einheitlich definiert. Nach den deutschen Richtlinien, die auf der DIN 58 969 Teil 41 („Serodiagnostik von Infektionskrankheiten – Immunoblot“) basieren, liegt ein positives Testergebnis vor, wenn Antikörper gegen ein env-Protein und zusätzlich gegen ein gag-Protein oder/und ein pol-Protein detektiert werden. Dagegen ist ein Westernblot gemäß WHO-Kriterien als positiv zu bewerten, wenn Antikörper gegen mindestens 2 env-Proteine nachweisbar sind (WHO 1990). So würde beispielsweise ein Westernblot mit einer gp120- und einer p24-Bande nach WHO-Kriterien als grenzwertig, nach deutschen Kriterien dagegen als positiv gewertet werden. Ein schwach ausgeprägtes Bandenspektrum kann in jedem Fall auf die Frühphase einer HIV-Infektion hinweisen und sollte ggf. durch weitere Tests wie der PCR (siehe unten) abgeklärt werden.

Im Unterschied zu einem Suchtest der 4. Generation wird im Bestätigungstest das p24-Antigen nicht erfasst. Bei der Konstellation „reaktiver Suchtest – negativer Bestätigungstest“ kann eine akute HIV-Infektion, bei der noch keine HIV-spezifischen Antikörper gebildet wurden, das p24-Antigen aber schon nachweisbar ist, nicht ausgeschlossen werden. Zumindest sollte ein solches Ergebnis nach 2–3 Wochen kontrolliert werden. Besteht der Verdacht auf eine akute Infektion (akutes retrovirales Syndrom, Risikokontakt mit HIV-infizierter Person), ist eine HIV-PCR sinnvoll. Diese

ist auch zu empfehlen, wenn der Suchtest bei negativem Bestätigungstest hochpositiv ausfällt. Dabei sollte ggf. mit dem Labor Rücksprache gehalten werden, um ein adäquates Vorgehen zu besprechen.

Idealerweise wird vom Labor ein Westernblot verwendet, der auch Antikörper gegen HIV-2 erfasst. In der Regel wird hierfür ein synthetisches HIV-2-Peptid eingesetzt. Binden Antikörper an das HIV-2-Peptid, so muss dieses Ergebnis durch einen HIV-2-spezifischen Westernblot bestätigt werden.

Zur Bestätigung eines reaktiven Suchtestergebnisses ist alternativ zum Westernblot auch ein Immunfluoreszenztest (IFT) möglich, der aber weniger gebräuchlich ist.

Jeder positive Erstbefund muss durch eine Zweitprobe bestätigt werden, um eine zwar unwahrscheinliche, aber mögliche Probenverwechslung auszuschließen. Wenn bereits der Verdacht auf eine HIV-Infektion bestand, kann dafür auch das Ergebnis der Viruslastbestimmung (siehe „HIV-Monitoring“) verwendet werden. Ein erneuter serologischer Test ist dann verzichtbar.

Neben den serologischen Testsystemen stehen auch molekulare Verfahren zum Nachweis von HIV-RNA (PCR, bDNA) zur Verfügung. Der quantitative Nachweis der HIV-RNA („Viruslastbestimmung“) ist ein wesentlicher Bestandteil des Monitorings einer HIV-Infektion (Wittek 2007, Thompson 2010).

Im Rahmen der primären HIV-Diagnostik ist die HIV-PCR allerdings nur speziellen Fragestellungen wie dem Verdacht auf akute Infektion oder vertikale Transmission (siehe unten) vorbehalten. Für den generellen Ausschluss einer HIV-Übertragung ist die HIV-PCR nur bedingt geeignet, sie kann den serologischen HIV-Test nicht ersetzen. Zu berücksichtigen ist auch, dass die kommerziell verfügbaren Testsysteme von den Herstellern nicht für die Primärdiagnostik validiert wurden.

HIV-Schnelltests

HIV-Schnelltests entsprechen funktionell einem Suchtest, d.h. ein reaktives Ergebnis muss mit Hilfe eines Westernblots bestätigt werden. Sie lassen sich schnell, einfach und ohne apparativen Aufwand durchführen und auswerten und können deshalb als so genannte „Point-of-care“-Tests eingesetzt werden. Als Untersuchungsmaterial eignen sich neben Plasma und Serum auch Voll- oder Kapillarblut (aus der Fingerkuppe oder dem Ohrläppchen), so dass keine Zentrifuge benötigt wird. Bei einigen Tests kann auch Urin oder Mundflüssigkeit eingesetzt werden. Allerdings sind Schnelltests weniger sensitiv, wenn andere Materialien als Serum oder Plasma verwendet werden (Pavie 2010). Das Ergebnis liegt bereits nach 15 bis 30 Minuten vor. Am häufigsten liegen dem Schnelltest immunchromatographische Verfahren zugrunde. Daneben werden auch andere Techniken wie Partikel-Agglutination oder Immunfiltration eingesetzt (Branson 2003, Greenwald 2006).

Schnelltests, die eine CE-Kennzeichnung tragen und damit entsprechend der EG-Richtlinie 98/79/EC für in-vitro-Diagnostika hergestellt werden, gelten als sicher und zeigen in Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität (Huppert 2010). Einschränkungen betreffen jedoch die akute HIV-Infektion vor der Serokonversion. Denn fast alle verfügbaren Schnelltests weisen nur HIV-Antikörper, jedoch kein p24-Antigen nach, entsprechen also einem (veralteten) HIV-Test der 3. Generation. Seit 2009 ist ein zugelassener Schnelltest der 4. Generation (Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Inverness Medical) verfügbar, der nicht nur HIV-Antikörper und p24-Antigen nachweisen, sondern auch differenzieren kann. In einer Vergleichsuntersuchung zeigte dieser Test jedoch deutliche Schwächen bei der Erkennung akuter HIV-Infektionen. Etwa ein Drittel der Proben von Patienten mit akuter Infektion wurde falsch-negativ getestet, die Reaktivität trat im Vergleich zum Referenztest um eine Woche verzögert auf (Mohrmann 2009). Schnelltests sollten nur zur ersten Orientierung verwendet

werden. Das Ergebnis der Testung sollte bei nächster Gelegenheit im Routine-Labor mit einem herkömmlichen HIV-Test bestätigt werden.

Schnelltests eignen sich insbesondere für Situationen, in denen das Testergebnis eine unmittelbare Konsequenz hat, wie Notfalloperationen oder Nadelstichverletzungen. Auch bei Schwangeren mit unbekanntem HIV-Status zum Zeitpunkt der Entbindung kann ein Schnelltest sinnvoll sein. In einer Notfallsituation sollte ggf. zunächst das kooperierende Labor kontaktiert werden, um auf die Notwendigkeit eines schnellen HIV-Ergebnisses hinzuweisen. Wenn erforderlich, kann das Ergebnis eines konventionellen HIV-Tests innerhalb einer Stunde nach Probeneingang verfügbar sein. Der Einsatz von Schnelltests ist auch sinnvoll in Ländern mit mangelnder medizinischer Infrastruktur (UNAIDS/WHO 2009) sowie im Rahmen niedrigschwelliger Testangebote für Personen, die sonst möglicherweise nicht erreicht werden würden.

Das „diagnostische Fenster“

Als „diagnostisches Fenster“ bezeichnet man die Zeitspanne zwischen Übertragung eines Erregers und dem erstmaligen Auftreten labormedizinisch messbarer Infektionsmarker wie Antikörper, Antigen oder Nukleinsäure (Busch 1997).

Im Fall einer HIV-Übertragung beginnt die Antikörperproduktion frühestens nach zwei Wochen. Nach vier Wochen sind in 60–65 %, nach sechs Wochen in 80 %, nach acht Wochen in 90 % und nach zwölf Wochen in 95 % der Fälle HIV-spezifische Antikörper nachweisbar. Das p24-Antigen kann etwa fünf Tage vor Serokonversion (dem erstmaligen Auftreten von spezifischen Antikörpern) nachgewiesen werden, so dass das diagnostische Fenster bei Verwendung eines Suchtests der 4. Generation um diesen Zeitraum verkleinert werden kann. Frühester Labormarker ist die HIV-RNA, die etwa sieben Tage vor dem p24-Antigen nachweisbar ist (Fiebig 2003). In vielen Fällen kann HIV-RNA bereits in der zweiten Woche nach Infektion nachgewiesen werden. Ein negatives Ergebnis zu diesem Zeitpunkt schließt eine Übertragung jedoch nicht sicher aus.

Ein negatives Ergebnis im HIV-Suchtest schließt das Vorliegen von HIV-Antikörpern und p24-Antigen zum Untersuchungszeitpunkt aus. Die Sicherheit dieses Ergebnisses hängt aber insbesondere vom zeitlichen Abstand zum möglichen Übertragungsereignis ab. Dies hat wichtige Konsequenzen:

1. Ein HIV-Test unmittelbar nach einer möglichen Übertragung ist nicht aussagekräftig, da noch keine HIV-Antikörper gebildet wurden. Der HIV-Test ist daher frühestens in der 3. Woche nach Exposition sinnvoll. Ausnahme: Aus juristischen Gründen (z.B. nach Nadelstichverletzung) soll belegt werden, dass zum Infektionszeitpunkt keine HIV-Infektion vorlag.
2. Die HIV-Infektion kann erst drei Monate nach möglicher Übertragung mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Nach Exposition sollten deshalb Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Eine Testung über den Zeitpunkt von 3 Monaten hinaus (nach 6 Monaten) ist jedoch nur in Ausnahmefällen sinnvoll, wenn zum Beispiel der Verdacht auf ein akutes retrovirales Syndrom besteht.
3. Ein negatives Testergebnis ist nur dann ausreichend sicher, wenn in den zurückliegenden drei Monaten keine (erneute) Exposition vorlag.

Diagnostik bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter können maternale Antikörper bis zum Alter von 18 Monaten nachweisbar bleiben. Sie werden ab der 32. Schwangerschaftswoche transplazentar übertragen, vermitteln im Fall von HIV jedoch keinen Nestschutz. Der Nachweis von HIV-Antikörpern beim Neugeborenen weist zwar auf eine statt-

gefundene HIV-Exposition hin. Ein serologischer HIV-Test allein ist zum Nachweis bzw. Ausschluss einer vertikalen HIV-Transmission jedoch nicht ausreichend, da in jedem Fall ein positives Ergebnis zu erwarten ist (Read 2007).

Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (2011) sind zum Ausschluss einer HIV-Übertragung mindestens zwei negative PCR-Ergebnisse erforderlich. Die erste HIV-PCR sollte nach dem ersten Lebensmonat durchgeführt werden (Sensitivität 96 %, Spezifität 99 %), die zweite wegen der annähernd hundertprozentigen Sensitivität und Spezifität nach dem dritten Lebensmonat. Eine vertikale Transmission kann labordiagnostisch allerdings nur ausgeschlossen werden, wenn nicht zwischenzeitlich ein erneutes Infektionsrisiko durch Stillen bestand. Auch bei negativen PCR-Befunden sollte das Verschwinden der mütterlichen Antikörper mindestens einmal dokumentiert werden. Im positiven Fall muss das Ergebnis durch die Untersuchung einer Zweitprobe bestätigt werden.

HIV-Diagnostik bei beruflicher Exposition

Nach Nadelstichverletzung oder anderer beruflicher Exposition sollte beim Indexpatienten eine Hepatitis B/C sowie eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden (Einwilligung des Indexpatienten!). Im Fall der HIV-Infektion erfolgt dies mittels Suchtest. Aufgrund der eventuell notwendigen, raschen Einleitung einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) ist eine Nadelstichverletzung in jedem Fall als Notfall anzusehen: Je früher sie beginnt, desto höher sind die Erfolgsaussichten. Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion (2008) sollte innerhalb von 24 Stunden (ideal: zwei Stunden) begonnen werden. Ist ein kurzfristiges Ergebnis eines HIV-Suchtests aus logistischen Gründen nicht zu erwarten, ist ein HIV-Schnelltest anzuraten. Um keine Zeit zu verlieren, kann ggf. auch mit einer PEP begonnen werden, die im Fall eines negativen Ergebnisses jederzeit wieder beendet werden kann.

Wenn der Indexpatient keine mit einem akuten retroviralen Syndrom vereinbarende Symptome aufweist, schließt das negative Ergebnis eines Suchtests eine HIV-Infektion mit hoher Sicherheit aus. Eine HIV-PCR kommt meist nur in Betracht, wenn sich Anhaltspunkte für eine akute HIV-Infektion des Indexpatienten ergeben.

Liegt dagegen beim Indexpatienten eine HIV-Infektion vor oder ist der Status unbekannt, ist bei der exponierten Person ein HIV-Screening ratsam (D-Arzt-Verfahren). Ein Suchtest unmittelbar nach Nadelstichverletzung dokumentiert, dass zum Unfallzeitpunkt keine HIV-Infektion vorlag. Entsprechend dem Regeluntersuchungsprogramm der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sind Kontrolluntersuchungen nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten vorgesehen (Haamann 2008). Ist beim Indexpatienten eine Infektion gesichert, ist nach 12 Monaten eine weitere Kontrolle empfehlenswert (Ridzon 1997, Ciesielski 1997).

Meldepflicht

Gemäß §7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes ist der direkte und indirekte Nachweis von HIV meldepflichtig. Die Meldung erfolgt mit einem speziellen Erhebungsbogen, welcher vom Labor zur Verfügung gestellt wird und innerhalb von 14 Tagen direkt an das Robert-Koch-Institut gesandt werden muss. Die Meldung erfolgt nicht-namentlich, allerdings wird eine fallbezogene Verschlüsselung aus Elementen des Vor- und Familiennamens (jeweils 3. Buchstabe sowie die Anzahl der Buchstaben) benutzt, um Mehrfachmeldungen zu vermeiden. Darüber hinaus müssen Geburtsdatum, Geschlecht sowie die ersten drei Postleitzahl-Ziffern der Hauptwohnung

angegeben werden. Weitere Angaben beinhalten Details zur Testung, Angaben zum Infektionszeitpunkt und zum Übertragungsweg sowie die Viruslast, CD4-Zellzahl und das klinische Infektionsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose.

Hinweise für die Praxis

- **Rechtliche Situation:** Die HIV-Infektion ist beherrschbar geworden. Trotzdem behält der HIV-Test in der Labordiagnostik seine Sonderstellung. Aufgrund möglicher medizinischer, sozialer und rechtlicher Folgen muss ein Patient einem HIV-Test vor seiner Durchführung explizit zustimmen. Ein Test gegen seinen Willen bedeutet einen Eingriff in das Persönlichkeitsrecht mit dem Risiko juristischer Konsequenzen für den beauftragenden Arzt. Eine schriftliche Einverständniserklärung ist nicht unbedingt erforderlich; die Einwilligung sollte jedoch dokumentiert werden. Bei Kindern oder unmündigen Patienten müssen Eltern bzw. Sorgeberechtigte zustimmen. In den USA hat bereits vor Jahren ein Umdenken stattgefunden. Mit dem Ziel, die Testbereitschaft zu erhöhen und Patienten früher einer adäquaten medizinischen Versorgung zuzuführen, wurden von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) die Empfehlungen zur HIV-Testung revidiert. Diese beinhalten insbesondere ein sogenanntes „opt-out“-Screening-Konzept, bei dem ein Patient zwar über einen geplanten HIV-Test informiert wird, dieser aber grundsätzlich durchgeführt wird, wenn ihn der Patient nicht explizit ablehnt (Branson 2006).
- **Beratung:** Kein HIV-Test ohne vorherige Beratung und Aufklärung! Der Patient sollte über das Testkonzept (Stufendiagnostik) sowie die Grenzen der Diagnostik informiert werden, darunter vor allem auch über den Wert der (häufig nachgefragten) HIV-PCR im Rahmen der Primärdiagnostik: sensitive Methode zum Nachweis, jedoch nur bedingt geeignet für den schnellen Ausschluss einer HIV-Infektion bzw. einer Übertragung. Die häufig hohen Kosten dieser Methode sind bei entsprechendem Leidensdruck selten abschreckend für den Patienten. Es sollte im Beratungsgespräch auf mögliche Ergebniskonstellationen und insbesondere auf das „diagnostische Fenster“ hingewiesen werden. Der Wunsch nach einem HIV-Test sollte auch Anlass sein, mit dem Patienten über Übertragungsrisiken (auch anderer sexuell übertragbarer Krankheiten) und entsprechende Prävention zu sprechen.
- **Befundmitteilung:** Ein negatives Testergebnis kann ggf. telefonisch mitgeteilt werden, wenn der Patient zuvor über dessen Wertigkeit aufgeklärt wurde. Die Diagnose „HIV“ sollte dagegen nur in einem persönlichen Gespräch durch einen Arzt (oder fachkundigen Virologen) mitgeteilt werden. Am Telefon kann die Reaktion des Patienten nur unzureichend abgeschätzt werden. Ebenso sollte ein negativer Bestätigungstest bei reaktivem Suchtest persönlich besprochen werden, um die Möglichkeit einer akuten Infektion zu erörtern. Dem Patienten sollte bei der Suche nach einer HIV-Schwerpunktpraxis Hilfestellung gegeben werden. Darüber hinaus sollte auf Beratungsangebote z.B. der AIDS-Hilfe hingewiesen werden. Niemals sollte einem Patienten das Ergebnis eines reaktiven Suchtests bekannt gegeben werden, bevor nicht das Resultat des Bestätigungstests vorliegt.

Literatur

- Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, et al. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol* 2011, 52 Suppl 1:S57-61.
- Branson BM. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. *J Lab Med* 2003; 27:288–295.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006, 55:1–17.
- Brust S, Duttman H, Feldner J, Gürtler L, Thorstenson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Meth* 2000; 90:153–165.
- Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102(suppl 5B): 117–24.
- Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1997; 102 (suppl 5B):115–116.
- Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN). DIN-Norm 58969-41. DIN-Taschenbuch 222: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, 3. Auflage, Stand 2000. Berlin, Wien, Zürich: Beuth-Verlag.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implication for diagnosis and staging of primary infection. *AIDS* 2003, 17: 1871-1879.
- Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8:125–131.
- Haamann F. Vorgehen nach Stich- und Schnitverletzungen – Begründungen für das Regeluntersuchungsprogramm der BGW; www.bgw-online.de.
- Huppert J, Hesse E, Gaydos CA. What's the point? How point-of-care STI tests can impact infected patients. *Point Care* 2010; 9:36-46.
- Mohrmann G, Stellbrink H-D, Noah C. Delayed detection of HIV seroconversion using a 4th generation HIV rapid test. Abstract P482, Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer AIDS-Kongress 2009, St. Gallen.
- Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS ONE* 2010; 5; e11581.
- Perry KR, Ramskill S, Eglin RP, et al. Improvement in the performance of HIV screening kits. *Transfus Med* 2008, 18: 228-240.
- Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007, 120: e1547-e1562
- Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997; 336:919–922.
- RKI. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*. 2011; 46: 415-425.
- Sickinge E, Stieler M, Kaufman B, et al. Multicenter evaluation of a new, automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies and antigen. *J Clin Microbiol* 2004; 21-29.
- Skidmore S, Devendra S, Weaver J, et al. A case study of delayed HIV-1 seroconversion highlights the need for Combo assays. *Int J STD AIDS* 2009, 20: 205-206.
- Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS* 2010; 1407-1414.
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321-333.
- UNAIDS/WHO. Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance: selection, evaluation and implementation – 2009 update. http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/hiv_testing_technologies_surveillance_.pdf
- Weber B, Gürtler L, Thorstenson R, et al. Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. *J Clin Microbiol* 2002; 1938-1946.
- WHO. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Proposed criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65:281-283.
- Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Exp Rev Mol Diagn* 2007,7: 237–46.

3. Pathophysiologie der HIV-Infektion

ANDREA RUBBERT-ROTH UND GEORG BEHRENS

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung von HIV-1 im Jahr 1983 (Barre-Sinoussi 1983, Gallo 1983) und HIV-2 im Jahr 1986 (Clavel 1986) sind diese beiden Viren als Auslöser der erworbenen Immunschwäche AIDS identifiziert. Trotz aller therapeutischen Fortschritte sind weder Eradikation des Virus noch eine prophylaktische Vakzine in Sicht. Für effizientere Therapie- und Vakzinestrategien ist daher dringend ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der HIV-Infektion erforderlich.

Der individuelle Verlauf der HIV-Infektion wird durch virale Faktoren, aber vor allem auch durch Wirtsfaktoren bestimmt. So zeigen Patienten trotz gleicher Infektionsquelle oft sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe. Zwar sind in Einzelfällen auch defekte Viren die Ursache für einen günstigen Krankheitsverlauf (Kirchhoff 1995), doch liegen bei der Mehrzahl der Infizierten replikationskompetente Viren mit hohem „turnover“ vor. Die Identifizierung bzw. Charakterisierung von Wirtsfaktoren ist deshalb nicht nur für das Verständnis der Pathogenese der HIV-Infektion wesentlich. Sie ist auch mit der Hoffnung verbunden, dass dadurch neue therapeutische und prophylaktische Strategien entwickeln werden können.

Struktur und Aufbau von HIV-1

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Infektionen mit Lentiviren verlaufen meist chronisch, zeigen eine lange klinische Latenzphase, eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems. HIV-1 und HIV-2 sehen zwar im elektronenmikroskopischen Bild nahezu gleich aus, unterscheiden sich aber hinsichtlich der Molekulargewichte ihrer Proteine und der Anordnung der Regulatorgene. Schließlich hat die RNA von HIV-2 eine nur 40–60 prozentige Homologie zur HIV-1 RNA. Man geht heute davon aus, dass HIV-2 weniger pathogen ist als HIV-1. Da HIV-2 nur in einigen Regionen Westafrikas vorkommt und weltweit für weniger als 1 % aller HIV-Infektionen verantwortlich ist, soll im Folgenden hauptsächlich HIV-1 beschrieben werden.

Die Morphologie von HIV-1

Die etwa 100 nm großen HIV-1-Viruspartikel sind von einer Lipoproteinhülle umgeben, in die insgesamt 72 etwa 10 nm große env-Glykoproteinkomplexe eingebettet sind. Diese bestehen aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41). Aufgrund einer nur losen Bindung von gp120 an gp41 und der Hüllmembran kann gp120 spontan freigesetzt werden, was als „shedding“ bezeichnet wird. Glykoprotein gp120/160 kann sowohl im Serum als auch im lymphatischen Gewebe HIV-infizierter Patienten nachgewiesen werden. Die Virushülle enthält außerdem verschiedene Proteine der Wirtszelle, z. B. HLA Klasse I- und II-Moleküle, die beim Abscheiden des Virus („budding“) aus der virusproduzierenden Zelle in dessen Membran inkorporiert werden, sowie Adhäsionsproteine wie ICAM-1, was das Anheften an andere Zielzellen erleichtert. Das p17-Matrixprotein ist an der Innenseite der Virushülle verankert. Das p24-Kapsid-Antigen („core antigen“) ist von zylindrischer Gestalt und enthält zwei Kopien der HIV-RNA. Diese liegt ihrerseits als Protein-Nukleinsäurekomplex, gebunden an das Nukleoprotein p7 und die reverse Transkriptase p66, vor. Außer der reversen Transkriptase (RT) enthält das Viruspartikel auch andere Enzyme, die es für seine Vermehrung benötigt: Integrase p32 und Protease p11 (Übersicht in: Gelderblom 1993) (Abb. 1).

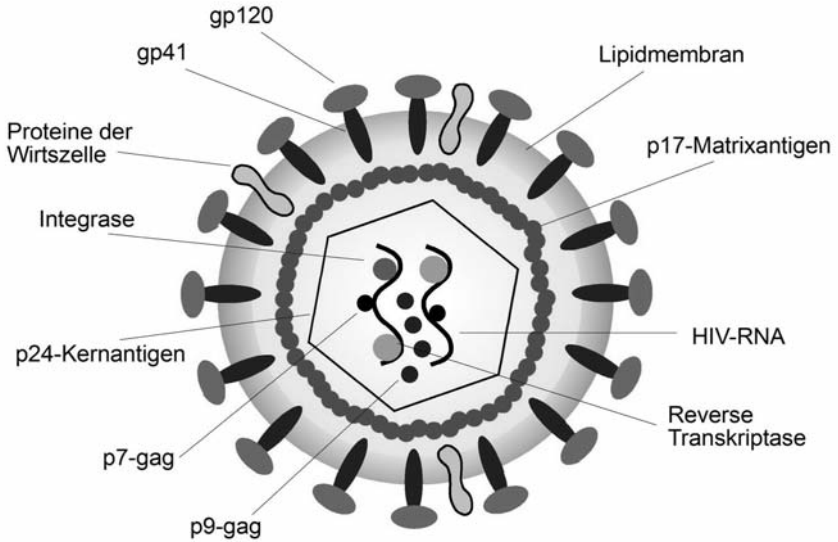


Abbildung 1: Aufbau eines HIV-Virionpartikels.

Die Organisation des viralen Genoms

Die meisten replikationskompetenten Retroviren benötigen im wesentlichen die drei Gene *gag*, *pol* und *env*: *gag* bedeutet „group-antigen“, *pol* steht für „polymerase“ und *env* steht für „envelope“ (Übersicht: Wong-Staal 1991).

Das „klassische“ Aufbauschema (siehe Abbildung 2) eines retroviralen Genoms ist: 5'LTR-*gag*-*pol*-*env*-LTR 3', wobei die LTR („long terminal repeat“)-Regionen diejenigen Teile des viralen Genoms sind, die bei der Integration beidseitig mit der zellulären DNA verbunden werden. Die Gene *gag* und *env* kodieren das Nukleokapsid und die Glykoproteine der Virushülle, das *pol* Gen kodiert für die RT und andere Enzyme. HIV-1 enthält in seiner ca. 9 kB-RNA jedoch sechs zusätzliche Gene (*vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev* und *nef*). *Nef*, *vif*, *vpr* und *vpu* werden auch als akzessorische Gene bezeichnet, da sie zumindest in vitro für die Virusreplikation nicht unbedingt erforderlich sind.

Tat und *rev* sind regulatorische Proteine, die im Zellkern akkumulieren und an bestimmte Stellen der viralen RNA binden. Das *Tat*-Protein ist essentiell für die Virusreplikation in nahezu allen Kultursystemen. Cyclin T1 ist der notwendige zelluläre Kofaktor für *tat* (Wei 1998). *Tat* und *rev* stimulieren die Transkription von HIV-DNA in RNA und deren Elongation, fördern den Transport von HIV-RNA vom Zellkern ins Zytoplasma und sind wesentlich für die Translation. *Rev*, der nukleäre Exportfaktor, ist wichtig für die Umstellung der Expression früher regulatorischer Proteine zu den später synthetisierten Strukturproteinen.

Nef wird ebenso wie *tat* und *rev* als regulatorisches Protein früh während des Replikationszyklus produziert. *Nef* induziert eine Herabregulation von CD4 und von HLA-Klasse-I-Antigenen (Collins 1998) an der Oberfläche infizierter Zellen, was ein „Entkommen“ vor dem Angriff zytotoxischer T-Zellen begünstigt. *Nef* beeinflusst die Aktivierung von T-Zellen, indem es mit verschiedenen Proteinen interferiert, die intrazellulär in Signaltransduktionsketten involviert sind (Übersicht in: Peter 1998). Studien an SIV-infizierten Rhesusaffen zeigen zudem, dass ein intaktes *nef* Gen für eine hohe Virusreplikation und die Progression der Erkrankung essentiell ist.

Vpr kann sowohl die HIV-LTR als auch eine Reihe von zellulären und viralen Promotern stimulieren und scheint für die Virusreplikation in nicht-teilenden Zellen

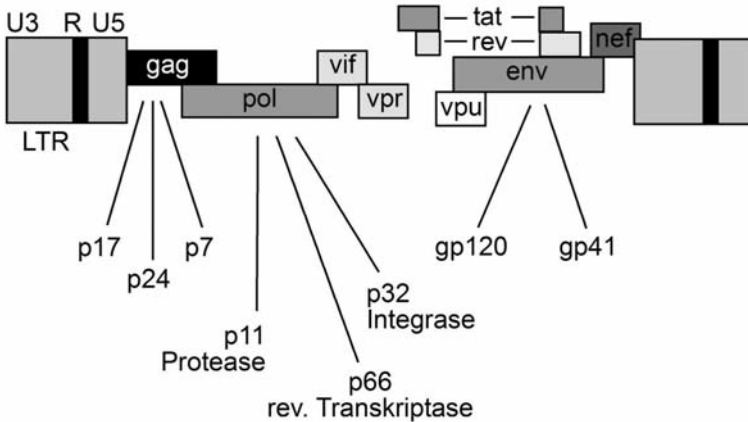


Abbildung 2: HIV und seine Gene.

wie z. B. Makrophagen von Bedeutung zu sein. *Vpr* ist für den Transport des viralen Präintegrationskomplexes zum Kern von Bedeutung (Übersicht: Miller 1997) und kann Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus arretieren.

Vpu spielt eine Rolle beim „budding“, da bei Mutationen in *vpu* die Viren an der Zelloberfläche verbleiben. Offensichtlich haftet HIV an das Membranmolekül „Tetherin“ (CD317) und benutzt *vpu* als einen viralen Fluchtmechanismus, um vollständig aus der Zellen freigesetzt zu werden (Varthakavi 2008, Neil 2009, Kühl 2010). Dieser Mechanismus hat offenbar auch große Bedeutung für die Evolution von HIV als pandemisches Virus (Sauter 2009). Außerdem ist *vpu* an der Degradation von CD4-gp160-Komplexen im endoplasmatischen Retikulum beteiligt, damit genügend gp160 bei der Neubildung von Virionen bereit steht (Cullen 1998).

Vif-defiziente HIV-1 Isolate replizieren weder in primären CD4⁺ T-Zellen, noch in einigen T-Zell-Linien oder in Makrophagen. Intrazellulär wird die reverse Replikation zwar initiiert, jedoch keine provirale DNA synthetisiert. Weitere Experimente zeigten, dass die Fusion von „permissiven“ und „nicht-permissiven“ Zellen zu „nicht-permissiven“ Zellen führt, was nahe legt, dass die Replikation von HIV von der Anwesenheit eines inhibitorischen Faktors abhängt. Dieser Faktor wurde als APOBEC3G identifiziert (Sheehy 2002). APOBEC3G („apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G“) gehört zu einer Familie von intrazellulären Enzymen, die spezifisch Cytosin zu Uracil in mRNA oder viraler Einzelstrang-DNA deaminieren. Dadurch entstehen vermehrt G-zu-A-Mutationen mit Stop-Codons, deren Akkumulation zu einer Degradation der viralen DNA führt. Oft kommt es jedoch schon vorher zu einem DNA-Abbau, da Uracil durch Uracil-DNA-Glycosidase verändert und das virale Genom dann Ziel spezifischer Endonukleasen wird. *Vif* bildet einen Komplex mit APOBEC3G (Mariani 2003), wodurch die inhibitorische Aktivität von APOBEC3G blockiert wird (Abbildung 3a).

Die antivirale Aktivität von APOBEC3G zwischen verschiedenen Spezies ist hochkonserviert, die Blockade von APOBEC3G durch *vif* dagegen hochspezifisch für HIV. So werden APOBEC3G der Maus oder des Affen durch *vif* von HIV-1 nicht blockiert. In Abwesenheit von *vif* wird APOBEC3G in neu produzierte Virionen inkorporiert, so dass bei nachfolgender Infektion anderer Zielzellen in diesen die Synthese proviraler DNA blockiert wird (Abbildung 3b). Ist *vif* dagegen anwesend, wird APOBEC3G komplexiert und nicht in Virionen inkorporiert, die die Zelle verlassen.

Modell zur Interaktion von *vif* und APOBEC (I)

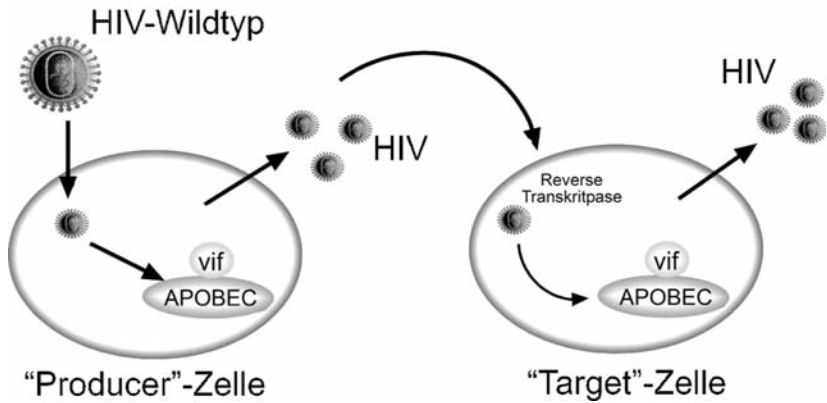


Abbildung 3a: Replikation von Wildtyp-HIV. In Anwesenheit von *vif* wird APOBEC3G neutralisiert, und es kommt zur ungestörten fortgesetzten Replikation von HIV in der Zielzelle.

Auch die Tatsache, dass APOBEC3G in Lymphozyten und Makrophagen, den hauptsächlich zellulären Replikatoren von HIV, exprimiert wird, spricht für eine weitreichende Relevanz dieser Interaktion. In DC wird die Menge an APOBEC3G durch den Aktivierungszustand der Zellen reguliert: Mit der Maturation der DC steigt die Menge an APOBEC3G (Pion 2006). Unklar ist noch, ob es eine kritische Menge an APOBEC3G intrazellulär gibt, die die Zellen trotz *vif* resistent gegenüber einer HIV-Infektion macht, oder ob genetische Polymorphismen die Expression von APOBEC und somit potentiell den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen können. Experimentelle Daten zeigen, dass der Aktivitätszustand der Lymphozyten entscheidend die enzymatische Funktion von APOBEC3G beeinflusst (Chiu 2005). Die Bindungsstellen von *vif* an APOBEC3G sowie die katalytische Domäne wurden inzwischen charakterisiert und der intrazelluläre Abbauweg von APOBEC3G über proteosomale Degradation untersucht. Die Suche nach spezifischen Inhibitoren, die entweder die Inaktivierung von APOBEC3G durch *vif* oder aber die intrazelluläre Degradation von APOBEC3G inhibieren könnten, hat begonnen und könnte einen neuen attraktiven antiretroviralen Therapieansatz darstellen. Der entscheidende Vorteil: Werden zelluläre Strukturen anstatt viraler Proteine therapeutisch blockiert, ist das Risiko, dass sich Resistenzen ausbilden, wahrscheinlich gering.

Vpx ist ein Strukturprotein, das sich nur bei HIV-2 und in SIV-Varianten von Primaten findet (Grüne Meerkatze (SIVagm), Makaken (SIVmac) u.a.). Es diente zur Identifizierung eines neuen viralen Restriktionsfaktors, für den HIV-1 offenbar keine Gegenstrategie hat. SAMHD1 (Sterile alpha motif and HD domain 1) ist ein Protein, das beim Aicardi-Goutières-Syndrom, einer genetischen Enzephalopathie, eine Rolle spielt und das eine negativ regulierende Funktion bei Interferonantworten haben soll. SAMHD1 inhibiert die HIV-1 Replikation, wahrscheinlich durch Depletion des intrazellulären Pools an Deoxynukleosid-Triphosphate. Vpx kann diesen Effekt offenbar aufheben, indem es den proteosomalen Abbau von SAMHD1 fördert. SAMHD1 ist somit ein neuer antiviraler Faktor in myeloiden Zellen, der die frühen Schritte der HIV-1 Replikation blockiert (Goldstone 2011, Lahouassa 2012).

Modell zur Interaktion von vif und APOBEC (II)

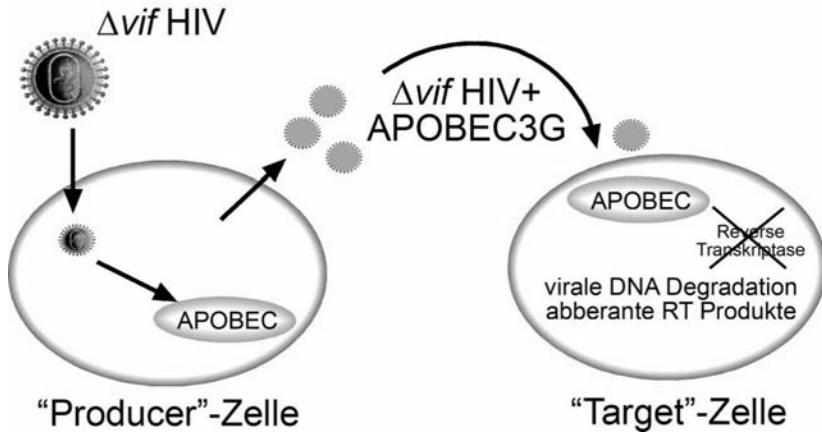


Abbildung 3b: Replikation von vif-defekten HIV-Isolaten. Es kommt zur Infektion der primären Zelle; da aber vif fehlt, wird APOBEC3G in die sich bildenden Virionen inkorporiert und hemmt die reverse Transkription in den nachfolgenden Zielzellen.

Der Replikationszyklus von HIV

Der Eintritt von HIV in seine Zielzelle

CD4 als primärer Rezeptor für HIV: CD4 ist ein 58 kDa schweres monomeres Glykoprotein und befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen in Knochenmark und Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS. Vier extrazelluläre, immunglobulin-ähnliche Bereiche von CD4 (D1-D4) wurden charakterisiert, die eine doppelte β -Faltblattstruktur zeigen und deren Kristallstruktur mittlerweile aufgeklärt ist.

CD4 wurde bereits 1984 als primärer und für den Viruseintritt notwendiger Rezeptor von HIV-1, HIV-2 und SIV identifiziert (Dalglish 1984, Klatzmann 1984). Einige wenige Laborisolate von HIV-1 und HIV-2 können auch CD4-unabhängig Zellen infizieren. Residuen in der V2-Region von CD4 sind für die Bindung von gp120 an CD4 wesentlich. Dieser Bereich überlappt den Bereich von CD4, an den seine natürlichen Liganden, HLA-Klasse II-Moleküle, binden. Die Identifikation der Bindungsstelle von HIV-1-gp120 an CD4 der T-Helferzelle führte zu Therapieversuchen mit löslichem („soluble“) sCD4 (Schooley 1990), die jedoch erfolglos verliefen. Besser wirksam war Pro-542, ein tetravalentes CD4-IgG2 Fusionsprotein, das in ersten klinischen Studien zu einer signifikanten Hemmung der Virusreplikation geführt hat, inzwischen aber nicht weiter verfolgt wird (Olson 2003).

Auf CD4⁺ T-Zellen gehört CD4 zum T-Zellrezeptor (TCR) TCR/CD3 Komplex und kann an HLA-Klasse II-Moleküle auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen binden. Die Bindung von gp120 an CD4 ist nicht nur ein wesentlicher Schritt bei der Infektion CD4⁺ T-Zellen, sondern interferiert mit intrazellulären Signaltransduktionswegen und hat einen apoptosefördernden Effekt auf T-Zellen (Banda 1992). Antikörper gegen CD4-induzierte konformationelle (CD4i) Epitope von gp120 binden interessanterweise gut an das gp120 von CD4-unabhängigen Viren. Dies legt

nahe, dass bei CD4-unabhängigen Viren der Bereich von gp120, an den der Korezeptor bindet, bereits exponiert ist und nicht mehr der Induktion durch vorherige Bindung an CD4 bedarf. Derartige Viren sind besonders leicht durch Antikörper im Serum HIV-infizierter Patienten neutralisierbar, was vermuten lässt, dass die Immunantwort gegen CD4-unabhängige Viren selektiert (Edwards 2001).

Chemokinrezeptoren als Korezeptoren: Experimente, bei denen nicht-humane Zelllinien mit humanem CD4 transfiziert wurden, zeigten, dass die Expression von humanem CD4 auf der Zelloberfläche für einen erfolgreichen Viruseintritt nicht ausreicht. Die Entdeckung, dass Chemokinrezeptoren als Korezeptoren für den Eintritt von HIV in die Zelle fungieren, resultierte ursprünglich aus den Bemühungen, einen löslichen CD8-Suppressorfaktor zu charakterisieren. CD8⁺ T-Zellen HIV-infizierter Patienten können einerseits als zytotoxische T-Zellen (CTL) virusinfizierte Zellen erkennen und eliminieren, andererseits lösliche Faktoren sezernieren, die die Replikation von HIV hemmen (Levy 1996). Cocchi beobachtete 1995, dass die Chemokine MIP-1 α , MIP-1 β und Rantes die Replikation bestimmter, jedoch nicht aller Virusisolate hemmen und von CD8⁺ T-Zellen sezerniert werden. Wenige Monate später identifizierten mehrere Arbeitsgruppen nahezu zeitgleich CCR5 als notwendigen Korezeptor monozytotroper (M-troper) HIV-Isolate (Deng 1996, Doranz 1996, Dragic 1996). Der Chemokinrezeptor CXCR4 (Fusin) wurde zuvor als Korezeptor T-zelltroper (T-troper) HIV-Isolate charakterisiert (Feng 1996). SDF-1 („stromal cell-derived factor 1“), welcher noch im gleichen Jahr als Ligand von CXCR4 identifiziert wurde, kann den Eintritt T-troper HIV-Isolate in aktivierte T-Zellen verhindern. Rantes („regulated upon activation T cell expressed and secreted“), MIP-1 α („macrophage inhibitory protein“) und MIP-1 β sind die natürlichen Liganden von CCR5 und hemmen den Viruseintritt M-troper HIV-Isolate in T-Zellen. Auch an Integrine kann HIV binden (Integrin α 4 β 7), damit die Infektion von HIV zwischen CD4-Zellen begünstigen und deren Funktion und Migration beeinflussen (Arthos 2008). Somit ergibt sich folgendes Modell (Abbildung 4): T-trope HIV-Isolate, die vorwiegend aktivierte PBMC und Zelllinien infizieren, benutzen CXCR4 für den Eintritt in

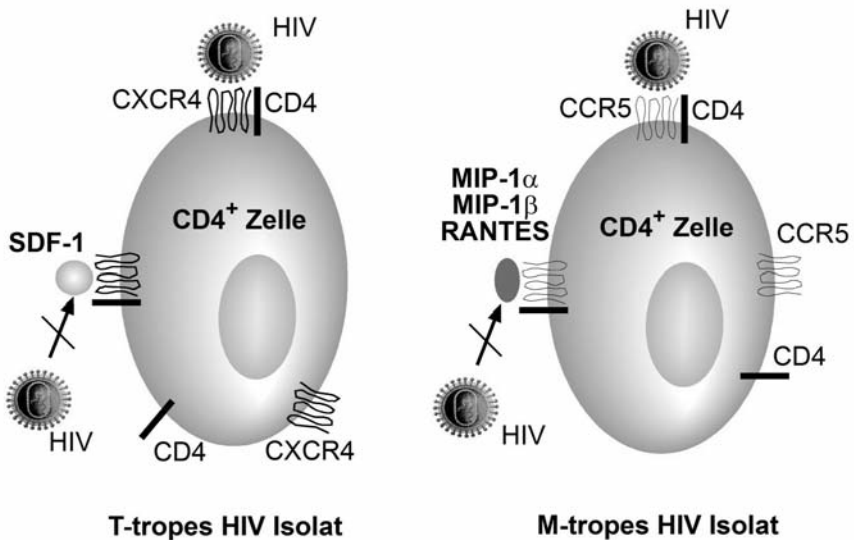


Abbildung 4: Hemmung des Viruseintritts CXCR4-gebrauchender (T-zelltroper) und CCR5-gebrauchender (monozytotroper) HIV-Isolate durch die natürlichen Liganden der Chemokin-Korezeptoren CCR5 und CXCR4

die CD4⁺-positive Zielzelle. M-trope Isolate, die sowohl PBMC wie auch Monozyten und Makrophagen produktiv infizieren können, benötigen dagegen CCR5 zusätzlich zu CD4. Vereinfacht erklärt man sich die Interaktion der Virushüllproteine und der zellulären Rezeptoren damit, dass gp120 zunächst an bestimmte Bereiche von CD4 bindet. Diese Bindung an CD4 induziert konformationelle Änderungen in gp120, die dann eine Interaktion der V3 Schleife von gp120 mit dem jeweiligen Chemokinrezeptor ermöglicht, die ihrerseits Voraussetzung für die nachfolgende Membranfusion ist. Gp41, der transmembrane Anteil des Virushüllproteins gp160, spielt bei der Fusion der Virus- mit der Wirtszellmembran eine zentrale Rolle. In Analogie mit dem Influenzahämagglutinin wurde postuliert, dass nach Bindung von gp160 an CD4 auch die Ektodomäne von gp41 eine Konformationsänderung erfährt, die deshalb oft mit einer „Schnappfeder“ oder „Mausefalle“ verglichen wird. Dabei kommt es zu einer Insertion des hydrophoben gp41-NH₂-terminalen Endes in die Membran der Zielzelle.

Die kristallografische Analyse der Struktur der Ektodomäne von gp41 bestätigt dies (Chan 1997). Nach Aufdeckung der für diesen Prozess wichtigen Aminosäuresequenzen wurden synthetische Peptide wie T-20 (siehe *Antiretrovirale Therapie*) konstruiert, die an gp41 in diesen Bereichen binden und seine konformationelle Veränderung – und somit die Membranfusion von Virus und Zielzelle – hemmen. Neuere Peptide, die aus körpereigenen Substanzen identifizierte und optimiert werden konnten und den Viruseintritt verhindern, sind ebenfalls in Machbarkeitsstudien erfolgreich erprobt worden (Forssmann 2010).

Obleich offenbar zahlreiche weitere Korezeptoren existieren, scheinen in vivo CCR5 und CXCR4 die prädominanten Korezeptoren für M- bzw. T-trope HIV-Isolate zu sein. Die Bedeutung von CCR5 wird auch dadurch deutlich, dass Individuen mit einem genetischen Defekt des CCR5 gegenüber HIV weitgehend resistent sind (Liu 1996). In vitro zeigen sich Lymphozyten dieser Individuen resistent gegenüber einer Infektion mit M-tropen, nicht aber T-tropen Viren. Als genetische Variante des CCR5 wurde eine Deletion von 32 Basenpaaren innerhalb des Rezeptorgens identifiziert. Diese genetische Variante führt zu einem „verstümmelten“ Rezeptor, der nicht an der Zelloberfläche exprimiert wird. Bislang wurden nur wenige Menschen identifiziert, bei denen es trotz dieses genetischen Defekts zu einer HIV-Infektion kam. Bei den Virusisolaten dieser Patienten handelte es sich erwartungsgemäß stets um T-trope Viren. Die Frequenz homozygoter Genträger dieser Deletion in einer kaukasischen Population beträgt ca. 1 %, die der heterozygoten Genträger ca. 20 % (Dean 1996). In afrikanischen oder asiatischen Kohorten wurde die Deletion dagegen bislang nicht gefunden.

Heterozygote Merkmalsträger zeigen in vitro eine verminderte Expression von CCR5 auf der Zelloberfläche. Diese verminderte Expression bedingt nicht nur eine verminderte Transmissionsrate von HIV. Ist es zu einer HIV-Infektion gekommen, zeigen für CCR5 heterozygote Merkmalsträger eine verlangsamte Progression zu AIDS, ein besseres Ansprechen auf ART sowie eine verminderte Lymphominzidenz. Sie zählen somit oft zu den Langzeitüberlebenden, den so genannten Long-Term-Non-Progressors (Dean 1996). Interessanterweise liegt die Expression von CCR5 bei heterozygoten Merkmalsträgern nicht wie erwartet bei 50 % der Wildtypindividuen, sondern bei lediglich 25–30 %.

Neben der CCR5-Deletion wurden noch andere Polymorphismen von CCR5, seines Promoters sowie Mutationen anderer Chemokine bzw. Chemokinrezeptoren beschrieben. Große Kohortenstudien zeigten, dass auch diese Polymorphismen den Verlauf der HIV-Infektion akzelerieren oder verlangsamen können (Anzala 1998, Winkler 1998) und einen Einfluss auf das immunologische Ansprechen der HIV-Therapie und die zelluläre Immunität besitzen (Dolan 2007, Ahuja 2008).

Patienten mit einem rapid progressivem Verlauf scheinen eher Isolate zu haben, die CXCR4 als Korezeptor benutzen (T-trope Isolate). In der Frühphase der HIV-Erkrankung finden sich dagegen meist M-trope Virusisolate. Die Expression von Korezeptoren hängt außerdem vom Aktivierungszustand der CD4⁺ T-Zellen ab. So findet sich CXCR4 insbesondere auf naiven T-Zellen, CCR5 hingegen auf aktivierten bzw. auf Effektor/memory T-Zellen. Bei der Transmission von HIV werden vornehmlich M-trope Isolate weitergegeben, auch wenn im „Donor“ T-trope Isolate überwiegen. Ob dieser „in vivo“ Tropismus durch dendritische Zellen bedingt wird, die das Virus zum regionalen lymphatischen Gewebe transportieren, oder ob das lokale Zytokin-/Chemokinmilieu anfänglich die Replikation M-troper Isolate favorisiert, ist noch in der Diskussion.

Synthetische CCR5-Liganden (insbesondere RANTES-Analoga) zur Blockade von CCR5, so genannte CCR5-Antagonisten, haben ihren Einzug in die HIV-Therapie gefunden oder befinden sich in klinischen Studien (siehe *Antiretrovirale Therapie*). CCR5-Inhibitoren wurden im Affenmodell auch erfolgreich als Mikrobizide eingesetzt und könnten eine präventive Option darstellen (Veazey 2005). Auch monoklonale Antikörper gegen CCR5 (z. B. 2D7) können den Eintritt M-troper Viren in T-Zellen und Makrophagen hemmen. Allerdings legen in-vitro-Untersuchungen und auch in-vivo-Untersuchungen an SCID-Mäusen nahe, dass Viren unter einer CCR5-Blockade Viren ihren Tropismus hin zu CXCR4 ändern können. Andere kleine Moleküle wie T-22, ALX40-4C, AMD 3100 oder AMD 070 inhibieren CXCR4 (De Clercq 2001), einige werden derzeit ebenfalls klinisch getestet.

Daneben werden Strategien untersucht, die Expression von Chemokinrezeptoren genterapeutisch zu modulieren. Intrakine sind Chemokine, die intrazellulär verbleiben und den jeweils passenden Chemokinrezeptor auf seinem Weg an die Zelloberfläche intrazellulär festhalten können (Chen 1997). Eine neuartige Strategie ist der Einsatz von siRNA („short interfering RNA“). Doppelsträngige RNA wird durch das Enzym Dicer-1 in kurze Bruchstücke („21-23mere“) gespalten. Diese können dann

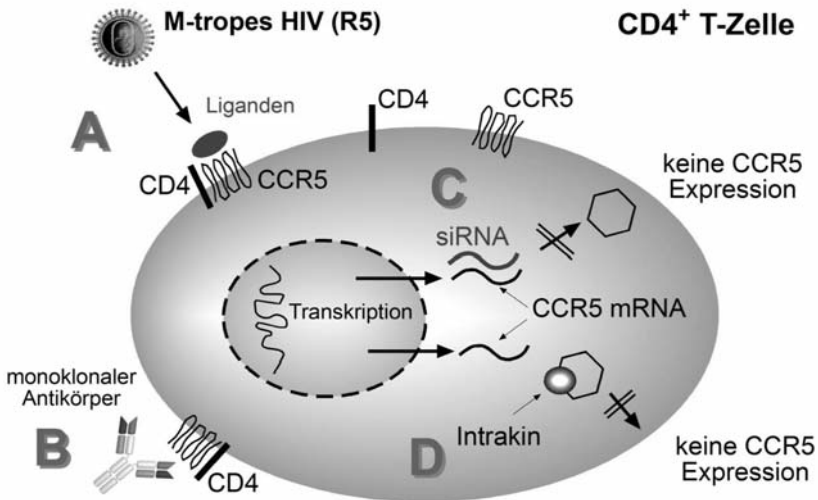


Abbildung 5: Möglichkeiten einer Blockade von Infektionen mit CCR5-tropen Virusisolaten: Blockade des CCR5 an der Zelloberfläche durch nicht-agonistische Liganden (A) oder monoklonale Antikörper (B). Der Einsatz von siRNA (C) oder Intrakinen (D) kann die Expression des CCR5 an der Zelloberfläche verhindern.

an längere RNA komplementär binden, die schließlich degradiert wird. Theoretisch ist aber auch hierbei eine Resistenzentwicklung möglich. Der Einsatz von siRNA gegen CCR5 kann in vitro selektiv die Expression von CCR5 hemmen (Abb. 5). Hinsichtlich der therapeutischen Blockade von Chemokinrezeptoren sind jedoch noch viele Fragen offen. Chemokinanaloge wie AOP-Rantes können theoretisch auch an andere Chemokinrezeptoren und nicht nur an CCR5 binden. Im Maussystem konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von SDF-1 oder CXCR4 mit schweren Entwicklungsstörungen von Herz, ZNS und Blutbildung assoziiert war (Zou 1998). Unklar ist jedoch, ob SDF-1 bzw. CXCR4 auch nach der fetalen Entwicklung eine derartig essentielle Bedeutung für den Organismus haben.

Die Vorgänge nach dem Viruseintritt

Nach der Membranfusion entleert sich der Viruskern in das Zytoplasma („Uncoating“). Aber auch rezeptorvermittelte Endozytose und dynaminabhängige Fusion mit intrazellulären Kompartimenten (Miyachi 2009) spielen bei der Virusaufnahme eine Rolle. HIV kann auch in Affen-Lymphozyten eindringen, wird aber vor bzw. während der frühen reversen Transkription gestoppt. Diese intrazelluläre Resistenz wird durch TRIM5 α_{rh} vermittelt, wobei die Replikation von HIV durch Rhesus-TRIM5 α stärker gehemmt wird als durch humanes TRIM5 α (Stremlau 2004). Humanes und auch TRIM5 α nicht-humaner Primaten können die Replikation auch anderer Lentiviren hemmen und scheinen somit ein zellulärer antiviraler Resistenzfaktor zu sein, dessen vollständige Bedeutung aktuell noch gar nicht erfasst werden kann. Unklar ist auch der genaue Wirkungsmechanismus, wie TRIM5 α mit der frühen reversen Transkription von Retroviren interagiert. Möglicherweise interferiert TRIM5 α mit dem „Uncoating“, also der Freisetzung viraler RNA ins Zytoplasma der Zielzelle. Es dient aber auch als Erkennungsmechanismus für die Zelle und der Aktivierung der unspezifischen Immunantwort (Pertel 2011).

Der Eintritt von HIV-1 in ruhende T-Zellen ist vergleichbar mit dem Eintritt in aktivierte T-Zellen. Allerdings wird in ruhenden T-Zellen nur eine inkomplette DNA-Spezies synthetisiert (Zack 1990). Die Umwandlung von viraler RNA in provirale DNA im Zytoplasma der CD4⁺ T-Zelle mittels der RT ist ein kritischer Schritt im Lebenszyklus des Virus (Abbildung 6).

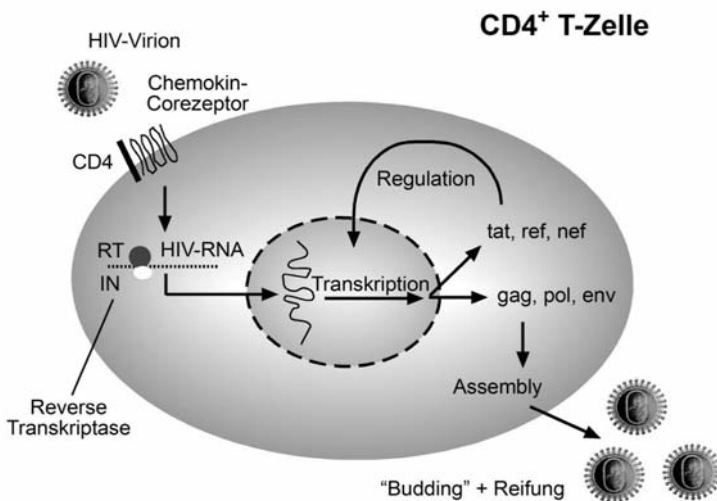


Abbildung 6: Lebenszyklus von HIV innerhalb einer Zielzelle (CD4⁺ T-Zelle)

Die RT ist daher schon lange ein Ziel therapeutischer Interventionen. Nach Eintritt von HIV in eine ruhende CD4⁺ T-Zelle und nach reverser Transkription der viralen RNA liegt das HIV-Genom als provirale, nicht-integrierte HIV-DNA vor. Erst die Aktivierung der CD4⁺ T-Zelle ermöglicht die Integration der proviralen DNA. Eine derartige Aktivierung kann in vitro nach Stimulation mit Antigenen oder Mitogenen beobachtet werden. In vivo kann es zu einer Aktivierung des Immunsystems nach Antigenkontakt oder im Rahmen einer opportunistischen Infektion kommen. Latent infizierte, ruhende CD4⁺ T-Zellen, die nicht-integrierte HIV-DNA enthalten, stellen neben Monozyten, Makrophagen und Zellen des ZNS langlebige Virusreservoir dar (Chun 1997) und zelluläre microRNA trägt zur Suppression der Virusreplikation in ruhenden CD4⁺ T-Zellen bei (Huang 2007). Neue enzymatische Strategien mittels Rekombinase erlauben es zumindest in vitro, infizierte Zellen von dieser integrierten HIV-DNA zu befreien (Sakar 2007).

Für die Integration der proviralen DNA in den Zellkern – die Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen (Zack 1990) – ist das virale Enzym Integrase erforderlich. Dieses zwischen verschiedenen klinischen HIV-1 Isolaten hoch konservierte Enzym wird durch die Integrase-Inhibitoren gehemmt. Mit Raltegravir wurde 2008 der erste Integrase-Inhibitor zugelassen (siehe *Antiretrovirale Therapie*).

Der molekulare Mechanismus, der erklärt, warum HIV so schlecht in ruhenden CD4⁺ T-Zellen repliziert, war lange unbekannt. Inzwischen hat sich gezeigt, dass hierfür wohl zelluläre Proteine bedeutsam sind. Murr1 z. B. ist ein Genprodukt, das insbesondere im Kupferstoffwechsel eine Rolle spielt und in unstimulierten CD4⁺ T-Zellen die HIV-Replikation hemmen kann. Murr1 wurde in CD4⁺ T-Zellen nachgewiesen und interferiert mit der basalen und der nach Zytokinstimulation gesteigerten Aktivität von NF- κ B, einem Transkriptionsfaktor. Hemmt man Murr1 durch siRNA, so kann eine Replikation von HIV in ruhenden CD4⁺ T-Zellen beobachtet werden (Ganesh 2003). HIV versucht auch die Translokation von NFAT (nuclear factor of activated T cells) in den Zellkern zu forcieren, was es ihm ermöglicht, in ruhenden Zellen provirale DNA zu integrieren und Replikation zu induzieren (Cicala 2005). Die Persistenz von HIV in ruhenden CD4⁺ T-Zellen und in anderen Reservoirzellen ist sehr wahrscheinlich von zentraler Bedeutung dafür, warum HIV bisher nicht eradiziert werden kann und auch medikamentöse Therapien dieses Ziel nicht erreichen (Dinso 2009, Lewin 2011). Eine detaillierte Kenntnis der molekularen Vorgänge, die die Etablierung dieser Reservoirzellen ermöglichen, könnte daher auch therapeutisch von Nutzen sein.

An den Enden der doppelsträngigen HIV-DNA, im Bereich der LTR-Regionen („long terminal repeats“), finden sich Bindungsstellen für zelluläre Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B. Nach Stimulation durch Mitogene oder Zytokine wird NF- κ B in den Nukleus transloziert, bindet dort an die HIV-LTR Region und initiiert somit die Transkription von HIV Genen. Diese initiale Transkription erlaubt die frühe Synthese von regulatorischen HIV-Proteinen wie z. B. *tat* oder *rev*. *Tat* wiederum bindet an TAR („transactivation response element“) im Zellkern und stimuliert dadurch die weitere Transkription, insbesondere die Ausbildung langer RNA-Transkripte. *Rev* aktiviert die Expression der strukturellen und enzymatischen Gene und inhibiert gleichzeitig die Produktion regulatorischer Proteine, so dass die Ausreifung viraler Partikel begünstigt wird.

Die Produkte der HIV Gene *pol* und *gag* formieren den Kern der reifenden HIV-Partikel, die *env* Genprodukte hingegen bilden die gp120-„Spikes“ der Virushülle. Diese Proteine der Virushülle werden als gp160-Präkursor-moleküle synthetisiert und müssen von der HIV-Protease in gp120 und gp41 gespalten werden.

In ähnlicher Weise leiten sich die HIV *gag*-Proteine von einem 53 kDa Präkursormolekül ab, von dem nach Spaltung durch die HIV-Protease p24, p17, p9 und p7

gag-Proteine entstehen. Ohne diesen Schritt entstehen keine infektiösen Viruspartikel (Kohl 1988). Die Inhibition von *gag* durch neue Verfahren der Steuerung und Applikation von siRNA blockiert effektiv die Virusreplikation (Song 2005).

Die Bildung neuer Viruspartikel erfolgt schrittweise: zunächst formieren sich HIV-1-RNA, *gag*-Proteine und die verschiedenen *pol*-Enzyme als Viruskern zusammen und bewegen sich in Richtung Zelloberfläche. Die HIV-Protease spaltet die großen Präkursorproteine auf, was die Voraussetzung für die Ausknospung („budding“) infektiöser Partikel aus der Zelle ist. Interessanterweise zeigt die beim „budding“ von der Wirtszelle erworbene Lipidhülle des Virus gegenüber der Plasmamembran eine Anreicherung bestimmter Phospholipide und Cholesterol, zudem werden zelluläre Proteine selektiv integriert.

Die Replikation von Retroviren ist sehr fehlerträchtig, was eine hohe Mutationsrate zur Folge hat. Die Irrtumsrate der reversen Transkriptase wird auf durchschnittlich 10 Fehler pro Genom für jede Replikationsrunde geschätzt. Neben replikationsinkompetenten Viren entsteht so rasch eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen HIV-Varianten bzw. „Quasispezies“. Einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten üben dabei nicht nur Medikamente, sondern auch das Immunsystem (z. B. zytotoxische T-Zellen oder neutralisierende Antikörper) aus.

Der Ort des Buddings kann je nach Zelltyp unterschiedlich sein. In Monozyten und Makrophagen wird HIV oft in zytoplasmatische Membransysteme hinein gebildet und häuft sich so in Vakuolen an. T-Zellen hingegen zeigen *in vivo* und *in vitro* ein Virusassembly an der Zelloberfläche, so dass die Viren direkt an den Extrazellulärraum abgegeben werden.

HIV und das Immunsystem

Die Bedeutung antigenpräsentierender Zellen

Dendritische Zellen

Antigenpräsentierende Zellen, zu denen dendritische Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten gerechnet werden, bilden das „immunologische Fenster“ zur Außenwelt. Dendritische Zellen (DC) gehören zu den potentesten Induktoren einer adaptiven Immunantwort. Vorläufer der DC wandern aus dem Knochenmark in periphere Gewebe und primäre lymphatische Organe, können dort lösliche und zelluläre Antigene aufnehmen und prozessieren und migrieren zu den sekundären lymphatischen Organen, wo sie antigenspezifische T-Zellen aktivieren. Aufgrund ihrer zentralen Rolle in der adaptiven Immunantwort gegen HIV sind sie Zielstrukturen für Vakzinestrategien, die HIV-spezifische T-Lymphozyten induzieren oder expandieren sollten. Alternativ wurden DC von Patienten direkt aufgereinigt, mit inaktiviertem, nicht-infektiösem HIV inkubiert und zur Vakzinierung verabreicht (Lu 2004).

DC sind eine heterogene Familie von Zellen. Sowohl die funktionellen Eigenschaften als auch die Expression phänotypischer Marker hängen vom Mikroenvironment und dem jeweiligen Reifungsstadium ab. Unreife DC monozytären Ursprungs (MDDC) können vor allem Fremdanigen aufnehmen und prozessieren, zeigen aber nur eine geringe T-zellstimulatorische Aktivität. Reife MDDC zeichnen sich dagegen durch eine ausgeprägte immunstimulatorische Kompetenz über die Expression kostimulatorischer Moleküle aus. Gewebeständige DC und Langerhans-Zellen entsprechen einem unreifen Phänotyp; während der Migration zum Parakortex sekundärer lymphatischer Organe reifen sie aus. Plasmazytoide DC haben die Eigenschaft, bei Virusinfektionen nach Stimulation von Toll-like Rezeptoren (TLR) große Mengen von antiviral wirksamen IFN- α zu produzieren (Beignon 2005). Sie sind damit eine Verbindung zwischen unspezifischem und adaptivem Immunsystem.

Die Stimulation von CD8⁺ T-Lymphozyten und Ausbildung von zytotoxischen T-Zellen (CTL) gelingt nach Präsentation eines antigenen Peptids im Zusammenhang mit HLA-Klasse I Antigen. Werden DC mit Viren (z. B. Influenza) infiziert, so benutzen die Viren die zelleigene „Maschinerie“, um virale Proteine zu synthetisieren, die ebenso wie zelleigene Proteine durch Proteasomen in Peptide degradiert werden. Diese Peptide werden dann vom Zytosol ins endoplasmatische Retikulum transloziert und dort an HLA-Klasse I-Moleküle gebunden. Die resultierenden Peptid-HLA-Klasse I-Komplexe wandern dann an die Zelloberfläche. Daneben wurde jedoch experimentell auch gezeigt, dass DC die Antigene nicht-replizierender Viren ebenso effektiv präsentieren können, wie wenn sie selber infiziert sind (Lu 2004). DC sind aber offenbar relativ resistent gegenüber einer Infektion mit HIV und intrazellulär Erkennungsstrukturen tragen dazu bei, dass nach Eintritt von HIV unspezifische Immunabwehrmechanismen aktiviert werden (Manel 2011) bzw. die Replikation gehemmt wird (Goldstone 2011). Daneben können DC auch Antigene von absterbenden Zellen oder immunkomplexiertes Virus via HLA-Klasse I präsentieren. Die Präsentation exogener Antigene via HLA-Klasse I-Moleküle („cross-presentation“) spielt bei der HIV-Infektion für die Entwicklung von CTL eine Rolle (Larsson 2002, Maranon 2004).

Die Interaktion von dendritischen Zellen und B/T-Zellen

B- und T-Lymphozyten gelten als Effektoren der Immunantwort. Ihre Funktion wird von DC kontrolliert. DC können in der Peripherie Antigen aufnehmen und prozessieren. Sie exprimieren zudem Moleküle, die Lymphozyten aktivieren und migrieren zu den lymphatischen Organen. B-Zellen erkennen Antigen direkt durch Bindung an den B-Zellrezeptor, T-Zellen erst nach Prozessierung und Präsentation durch die DC und die intrazelluläre Halbwertszeit der Peptide beeinflusst die Immunreaktion durch CD8⁺ T-Zellen (Lazaro 2011). Die T-Zellrezeptoren erkennen Fragmente von Antigen, die im Kontext mit HLA-Klasse I- bzw. II-Molekülen CD8⁺- bzw. CD4⁺ T-Zellen stimulieren. Die Fähigkeit von DC, autologe und allogene T-Zellen zu stimulieren, beruht sowohl auf zellulären Faktoren als auch auf der Sekretion von Zytokinen (z.B. IL-12).

DC haben eine enorme immunstimulatorische Potenz: nur wenige DC und eine geringe Menge Antigen reichen aus, um eine potente T-Zellantwort zu induzieren. Die Expression von Adhäsionsmolekülen und Lektinen wie DC-SIGN (Cell 2000) oder Mannoserezeptor (CD206) fördert die Aggregation von DC mit T-Zellen, das Engagement des T-Zellrezeptors, die wechselseitige Infektion zwischen den Zellen und damit die Verbreitung des Virus im Körper (Gringhuis 2010). Die Transmission zwischen Zellen ist offenbar der klassischen ART weniger zugänglich und könnte Ursache für eine persistierende niedrigschwellige Replikation sein (Sigal 2011). DC-SIGN ist ein Typ C-Lektin und bindet Lentiviren wie HIV oder SIV über eine Interaktion von gp120 mit Kohlenhydraten. DC-SIGN ist in vivo nicht auf Langerhans-Zellen, sondern auf submukosalen und dermalen DC exprimiert. Das lässt vermuten, dass DC-SIGN neben CD4 und CCR5 bei der vertikalen und mukosalen Transmission von HIV bedeutsam ist.

Das lymphatische Gewebe als Ort der Virusreplikation

Im mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe befinden sich die meisten CD4⁺ T-Zellen, von denen viele CCR5 exprimieren und als so genannte Gedächtniszellen (memory cells) eingeordnet werden. Eine Reihe wichtiger Studien (Mehandru 2004, Mattapallil 2005, Li 2005) hat gezeigt, dass eine zentrale Eigenschaft der SIV- und HIV-Infektion die massive Infektion und Depletion dieser CD4⁺CCR5⁺ memory

T-Zellen ist. Dabei stammen in 80 % der infizierten Personen die Virusnachkommen von nur einem einzigen HI-Virus ab, welches die Infektion verursacht hat, wie die Einzelgenomanalysen viraler RNA von Patienten mit akuter HIV-Infektion gezeigt haben (Keele 2008). In der Frühphase der SIV-Infektion können am Gipfel der Virusreplikation bis zu 60 % der CD4⁺ T-Zellen in der intestinalen Lamina propria Virus-RNA enthalten. Die meisten dieser Zellen sind bereits wenige Tage später durch direkte und indirekte Zerstörung endgültig verloren. Die weitere Krankheitsprogression hängt offensichtlich von der Fähigkeit des Immunsystems ab, den Pool dieser Memory CD4⁺ T-Lymphozyten im mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe wieder herzustellen (Picker 2004). Einige Forscher befürworten daher einen sofortigen ART-Beginn im Rahmen einer akuten HIV-Infektion, um den Schaden am Immunsystem zu begrenzen.

Bereits in der Frühphase der HIV-Infektion findet eine ausgeprägte Virusreplikation auch in anderen Bereichen des lymphatischen Gewebes und im hämatopoetischen System statt (Embretson 1993, Pantaleo 1993, Carter 2010). Es entwickelt sich gleichzeitig eine HIV-spezifische Immunantwort, die die anfangs ausgeprägte Plasmarvirämie eindämmt. Virionen werden dabei im Bereich des Netzwerkes der follikulär dendritischen Zellen (FDC) des lymphatischen Gewebes in Form von Immunkomplexen festgehalten; Makrophagen und latent infizierte CD4⁺ T-Zellen etablieren sich früh als permanentes Virusreservoir und können potentiell weitere Zellen infizieren. Im gesamten Verlauf der HIV-Infektion findet die Virusreplikation vorwiegend im lymphatischen Gewebe statt. Die Frequenz von Zellen mit proviraler DNA ist im lymphatischen Gewebe ca. 5–10 x höher als in mononukleären Zellen des peripheren Blutes, die Unterschiede in der Virusreplikation sind 10–100-fach. Während in der Frühphase der Infektion die großen Virusmengen zumeist aus aktivierten T-Zellen und Makrophagen stammen, resultieren die niedrigeren Viruskonzentrationen später eher aus ruhenden T-Zellen, dendritischen Zellen und FDC. Erst die Aktivierung der CD4⁺ T-Zelle nach Eintritt von HIV ermöglicht die Integration der proviralen DNA, was die Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen ist. *In vitro* Untersuchungen zeigen zudem, das HIV-1 sich bevorzugt in aktive Gene (so genannte „hot spots“) integriert (Schroder 2002). In dieser Hinsicht bietet das Mikromilieu des lymphatischen Gewebes ideale Bedingungen für die Replikation von HIV. Der enge räumliche Kontakt zwischen antigenpräsentierenden Zellen und CD4⁺ T-Zellen, die Anwesenheit infektiöser Virionen im Bereich der FDC und das Vorhandensein vieler proinflammatorischer Zytokine wie TNF α oder IL-6 (Stacey 2009) begünstigen die Induktion einer Virusreplikation in latent infizierten Zellen und verstärkt das Ausmaß der Virusvermehrung in bereits infizierten Zellen. Zudem kommt es durch den Übertritt von mikrobiellen Produkten aus dem Darm zu einer systemischen Immunaktivierung (Brenchley 2006, Klatt 2010), wodurch wieder CD4⁺ T-Zellen verloren gehen (Ciccone 2010) und die Progression vorangetrieben wird (Estes 2010).

Die Bedeutung einer antigenbedingten Aktivierung von CD4⁺ T-Zellen wird durch *in vitro* und *in vivo* Studien unterstrichen, die einen Anstieg der HIV-Replikation nach Stimulation mit Antigenen wie Tetanustoxoid, Influenza oder im Rahmen einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* aufzeigen konnten (O'Brian 1995). Dies soll kein Argument gegen Impfungen sein, unterstreicht aber, dass jede Situation, in der das Immunsystem aktiviert wird, potentiell mit einem Anstieg der Virusreplikation einhergeht (siehe dazu auch *Impfungen*).

Die chronische Phase der HIV-Infektion dauert meist Jahre. Charakteristisch sind ein langsamer, kontinuierlicher Abfall der CD4⁺ T-Helferzellzahlen im peripheren Blut, eine weitgehend konstante Zahl infizierter CD4⁺ T-Lymphozyten und erhöhten Apoptoseraten von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen. Besonders die vermehrte Apoptose wird

als Ausdruck einer chronischen, generalisierten Immunaktivierung und als ursächlich für den späteren Abfall der Helferzellen angesehen. Selbst eine effektive HIV-Therapie kann diese Effekte nicht vollständig unterbinden (Sauce 2011). Diese Immunaktivierung (durch HIV und opportunistische Infektionen) bietet neues Substrat für HIV und virusinduzierten Zelluntergang (Lore 2005), konsumiert den Pool naiver und ruhender Gedächtniszellen bei gleichzeitiger Expansion kurzlebiger Effektor T-Helferzellen und führt zu Störungen im Zellzyklus mit vermehrter aktivierungsinduzierter Apoptose (Derdeyn 2005). Helferzellen, sind offensichtlich besonders anfällig für diese Schädigungen und der Transkriptionsfaktor FOXO3a hat bei der Regulation der Apoptoserate von Gedächtnis-Helferzellen offenbar eine besondere Rolle, wie Untersuchungen an HIV-Patienten mit wenig progredientem Infektionsverlauf zeigen (van Grevenynghe 2008). HIV kann infizierte Zellen direkt durch seine Hüllenproteine (Env) oder durch Caspaseaktivierung (Vpr) zerstören oder durch indirekte Effekte (z.B. Fas-FasLigand) zwischen infizierten und nicht-infizierten Zellen Apoptose induzieren. In einigen Affen führt die Infektion mit SIV nicht zu einer Immundefizienz, da Nef in diesen Tieren die Expression von CD3 sowie des T-Zellrezeptors herabreguliert und darüber die T-Zellaktivierung und den Zelluntergang inhibiert. Im Menschen hat Nef diese Fähigkeit offensichtlich verloren, was daher als ein Mechanismus für den Verlust von Helferzellen angesehen wird (Schindler 2006). Im Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion ist parallel zum Abfall der CD4+ T-Zellen in der Regel ein Anstieg der Plasmavirämie zu beobachten. Im lymphatischen Gewebe entwickelt sich dabei als morphologisches Korrelat einer zunehmenden Immundefizienz an Stelle der folliculären Hyperplasie eine zunehmende Auflösung des FDC-Netzwerkes, eine progrediente Fibrose (Zeng 2011) sowie ein vermindertes virales „Trapping“.

Im lymphatischen Gewebe zeigt sich unter ART ein deutlicher Rückgang der Zahl der produktiv infizierten CD4+ T-Zellen (Tenner-Racz 1998). Trotzdem kann bei allen Patienten auch nach bis zu neunjähriger konstant effektiver ART weiterhin ein Pool latent infizierter CD4+ T-Zellen nachgewiesen werden (Chun 1997, Chun 2005). Die ständige Aktivierung latent infizierter CD4+ T-Zellen und die Virusverbreitung durch aktivierte Helferzellen führen dabei zu einer anhaltenden Viruspersistenz und Zerstörung des CD4+ T-Zell-Reservoirs. Die FDC dienen darüber hinaus zur Etablierung eines „Antigengedächtnisses“, da sie trotz unnachweisbarer Virusreplikation unter ART im Lymphknoten über Monate hinweg Hüllen- und Matrixantigene von HIV präsentieren und damit offenbar die Antikörperproduktion aufrechterhalten können (Popovic 2005).

Das HLA-System und die Immunantwort gegen HIV

CD8+ T-Zellen erkennen „ihr“ Antigen im Zusammenhang mit HLA-Klasse-I-Antigenen auf antigenpräsentierenden Zellen, CD4+ T-Zellen benötigen das Antigen im Zusammenhang mit HLA-Klasse-II-Molekülen. Die Entwicklung einer spezifischen Immunantwort ist daher auch vom individuellen HLA-Muster abhängig: Antigenpräsentierende Zellen können HIV-Antigene in „Gruben“ der HLA-Klasse-I-Moleküle so darbieten, dass CD8+ T-Lymphozyten optimal, eingeschränkt oder gar nicht aktiviert werden. In großen Patientenkohorten wurden HLA-Muster identifiziert, die mit einem günstigen oder ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert sind (Pereyra 2010). Allein das HLA-Muster ist für etwa 40 % der günstigen Verläufe bei Langzeitüberlebenden verantwortlich.

Homozygotie für HLA Bw4 gilt als protektiv. Allerdings wird sonst eine Heterozygotie der HLA-Klasse-I-Loci (versus Homozygotie) als günstig angesehen (Carrington 1999). Bereits 1996 beschrieb Kaslow, dass HLA B14, B27, B51, B57 und B63 sowie C8 mit

einem langsameren Fortschreiten des Immundefektes assoziiert waren. HLA B18 gilt sogar als protektiv für die HIV-Infektion. HLA A23, B22, B35, B37 und B49 waren hingegen mit einem raschen Progress assoziiert. So waren alle Patienten mit HLA B35 nach 8 Jahren an AIDS erkrankt.

Es konnte auch gezeigt werden, dass nicht übereinstimmende HLA-Klasse-I-Antigene („Mismatch“) zwischen HIV-diskordanten Paaren einen protektiven Effekt haben (Lockett 2001). Für HLA B57 konnte nachgewiesen werden, dass tatsächlich HLA B57 restringierte CTL gegen HIV-Peptide vorhanden sind. Überhaupt übt die HLA-B restringierte Immunantwort einen größeren Selektionsdruck aus als die von HLA-A, und diese Qualität der Antwort wird schon bei der Selektion der Zellen im Thymus günstig beeinflusst (Kosmrlj 2010).

Bedenkt werden muss jedoch, dass die Identifikation von HLA-Antigenen bzw. -Peptiden, die bei HIV-infizierten Patienten mit einem günstigen Verlauf assoziiert sind, nicht notwendigerweise auch sinnvolle Peptide sind, um eine protektive Immunantwort im Sinne einer Vakzinierung zu induzieren. So wurde gezeigt, dass CD8⁺ T-Lymphozyten HIV-exponierter, aber nicht-infizierter Afrikanerinnen andere Epitope erkennen als CD8⁺ T-Lymphozyten HIV-infizierter Afrikanerinnen (Kaul 2001). Offensichtlich kann es zu einem Verlust einer Epitop-Spezifität nach Serokonversion kommen. Dazu passen Ergebnisse, nach denen das individuelle HLA-Muster entscheidend die adaptive Immunantwort und die daraus resultierenden Virusmutationen beeinflusst (Friedrich 2004, Leslie 2004). So „zwingen“ die CTLs von z.B. Patienten mit HLA B57 und B58 die HI-Viren zu Mutationen im *gag*-Gen, die es dem Virus ermöglichen, der Immunantwort zu entkommen, dies jedoch oft zum Preis einer beeinträchtigten Replikationsfähigkeit. Wenn ein so selektioniertes Virus ein Individuum mit einem anderen HLA-Muster infiziert, kann die Viruslast bis zu 10fach niedriger liegen. Wenn mehrere Mutationen vorliegen (Goepfert 2008), verändert es sich jedoch vielfach wieder durch (Rück-)Mutation in der *gag*-Region, weil kein immunologischer Druck mehr besteht und das Virus somit wieder die volle Replikationsfähigkeit erlangt. Bei einer Infektion von SIV, das Fluchtmutationen enthält, kommt es nach Infektion zwischen Tieren mit identischem MHC nur vorübergehend zu einer Virämie mit Wildtypviren, bevor sich unter der identischen CTL-Antwort im neuen Tier wieder die ursprünglichen CTL-Fluchtmutationen etablieren (Barouch 2005). Gleiche HLA-Muster bei eineiigen Zwillingen wiederum führen, zumindest zu Beginn der Infektion, zu sehr ähnlichen CTL-Spezifitäten (Draenert 2006).

Seit 1997 ist bekannt, dass HIV-Patienten mit günstigem Verlauf HIV-spezifische CD4⁺ T-Zellen aufweisen (Rosenberg 1997). Die Identifikation protektiver bzw. ungünstiger HLA-Klasse-II-Antigene ist noch schlechter charakterisiert als für MHC-Klasse-I. An Kohorten von vertikal infizierten Kindern und HIV-infizierten Erwachsenen zeigte sich ein protektiver Effekt von HLA DR13 (Keet 1999).

Killer cell immunoglobulin like receptors (KIR) stellen Liganden von HLA-Klasse I Molekülen dar und können als stimulierende bzw. aktivierende Rezeptoren die Funktion von NK-Zellen kontrollieren. NK-Zellen (v. a. CD16⁺CD56^{dim}) können durch KIR z.B. virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen mit niedriger HLA-Klasse I-Expression identifizieren und diese Zellen durch zytotoxische Effekte zerstören. Wie wichtig dieser Faktor bei der Abwehr der HIV-Infektion ist, konnte bisher nicht sicher definiert werden (Fauci 2005). Eine kleinere Population von NK-Zellen (CD16-CD56^{bright}) erfüllt eher regulatorische Funktionen. Diese Zellen sezernieren CC-Chemokine wie CCL3, CCL4, CCL5, die evtl. die Infektion von Zellen durch HIV inhibieren. Das Vorliegen von KIR-Polymorphismen (z. B. KIR3DS1-Allel) im Kontext mit bestimmten HLA-Antigenen korreliert sehr gut mit einem günstigen bzw. weniger raschen Krankheitsverlauf (Carrington 1999, Martin 2002). Nun konnte auch der direkte

immunologische Druck, den NK-Zellen auf HIV ausüben über bestimmte KIR-Rezeptoren (KIR2DL2) identifiziert werden. Diese funktionellen Studien legen einen direkten Einfluss von NK-Zellantworten auf die Virusevolution nahe und unterstreichen die Bedeutung der unspezifischen Immunantwort (Alter 2011).

Die HIV-Infektion selbst führt in NK-Zellen zu einer Beeinträchtigung der antikörperabhängigen Zytotoxizität, einer reduzierten direkten zytolytischen Aktivität, zu Veränderungen im Expressionsmuster von KIR und dem Verlust von NK-Zellen. Darüber hinaus sind niedrige NK-Zellzahlen eventuell mit einer rascheren Krankheitsprogression ohne HIV-Therapie assoziiert.

Auch andere genetisch determinierte Faktoren können den individuellen Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen. Eine Punktmutation im Promoter von IL-6 (G174) ist mit einer erhöhten Produktion von IL-6 und klinisch einer erhöhten Inzidenz von Kaposi-Sarkomen assoziiert. Das Vorliegen einer Homozygotie im IL-10 Promoter (Codon 592) ist *in vitro* durch eine verminderte Produktion von IL-10 charakterisiert und klinisch mit einem rascheren Progress der Erkrankung assoziiert.

Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass es trotz eindrucksvoller statistischer Korrelation von genetischen Markern mit dem Krankheitsverlauf bislang keine Hinweise gibt, dass die Kenntnis dieser genetischen Marker für den individuellen Krankheitsverlauf von Bedeutung ist oder gar Entscheidungsrelevanz hat.

Die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort

Zytotoxische T-Zellen (CTL) können virusinfizierte Zellen erkennen und eliminieren. Die bisherigen Erkenntnisse zur Rolle von CTL bei der HIV-Infektion zeigen deutlich, dass besonders gag-spezifische CTL, für den Verlauf der Erkrankung von wesentlicher Bedeutung sind. Wahrscheinlich spielen sie jedoch bei der primären Prävention gegen HIV nur eine untergeordnete Rolle.

Verglichen mit Patienten mit raschem Krankheitsverlauf findet sich bei sogenannten HIV-Langzeitüberlebende eine hohe Zahl HIV-spezifischer Vorläufer-CTL mit breiter Spezifität gegen verschiedenste Virusproteine. Die protektive Rolle der CTL wird auch dadurch deutlich, dass das Auftreten von viralen „Escape“-Mutanten spät im Krankheitsverlauf (nach 9–12 Jahren) mit der Krankheitsprogression assoziiert ist (Goulder 1997). Eine HIV-spezifische CTL-Antwort wurde auch bei HIV-exponierten, aber nicht infizierten Personen beobachtet: *nef*-spezifische CTL konnten bei seronegativen heterosexuellen Partnern von HIV-1 infizierten Individuen, *env*-spezifische CTL bei seronegativen Krankenschwestern nach Nadelstichverletzungen nachgewiesen werden (Pinto 1995). Leider wurde aber auch gezeigt, dass bei Patienten trotz guter CTL-Antwort Superinfektionen mit einem anderen HIV-Isolat möglich sind, obwohl sich die viralen Epitope, gegen die die CTL-Antwort *in vitro* gemessen werden konnte, nur geringfügig zwischen beiden Isolaten unterschieden (Altfeld 2002).

Der Nachweis einer CTL-Antwort korreliert mit der Suppression der Plasmavirämie nicht nur während der Serokonversion, sondern auch während Therapiepausen. Goonetilleke (2009) konnte nachweisen, dass die erste HIV-1-spezifische CTL-Antwort einen wichtigen Beitrag zur Kontrolle der Virämie während der akuten HIV-Infektion leistet. Mit neuesten bildgebenden Methoden konnten erstmals die Relationen von Abwehrzellen und infizierten Zielzellen im Tiermodell dargestellt werden und welchen Einfluss diese Verhältnisse auf die Beseitigung oder Kontrolle der Infektion haben (Li 2009). Noch unklar ist, warum diese temporär effektive CTL-Antwort im Verlauf der Erkrankung nachlässt. Mehrere Gründe sind denkbar. Durch die Bildung von „Escape“-Mutanten wird die Erkennung durch CTL unmöglich. Das *nef*-Protein kann seinerseits HLA-Klasse-I-Antigene herunterregulieren und somit ebenfalls ein Erkennen verhindern. CD8⁺ T-Zellen können auch von HIV infiziert

werden (Saha 2001), was eventuell einige dieser Beobachtungen erklären könnte. Schließlich wurde gezeigt, dass während der HIV-Infektion die spezifischen CTL vermehrt PD-1 exprimieren. Dieses Molekül führt dann nach Interaktion mit seinem Partner PD-1 Ligand zu einer Dysfunktion der CTL und dieses Molekül vermittelt offenbar auch Effekte, die zu einer beeinträchtigten Helferzellfunktion führen (Said 2010). Die Blockade der Wechselwirkung durch z. B. einen Antikörper verbesserte die CTL-Funktion der HIV-Patienten: Proliferation, Zytokinproduktion und Zytotoxizität steigen wieder an (Trautmann 2006, Velu 2009).

Mit sensitiven Technologien können peripher zirkulierende, HIV-spezifische CTL direkt gemessen werden (Ogg 1998). Diese CTL sind zwar HIV-spezifisch, enthalten jedoch nur wenig Perforin (Appay 2000). HIV-spezifische CTL sind offenbar nur dann gute Effektorzellen, wenn sie gleichzeitig Interferon- γ und TNF α produzieren (Lichtenfeld 2004). Andere Arbeitsgruppen postulieren Störungen bei der Ausreifung HIV-spezifischer CTL im Vergleich zu z.B. CMV-spezifischen CTL (Harari 2002).

CTL sind bei ihrer Proliferation und Aktivierung oft auf die Hilfe von CD4⁺ T-Zellen angewiesen (Bevan 2004). Rosenberg (1997) wies erstmals auf die Bedeutung HIV-spezifischer CD4⁺ T-Zellen hin und zeigte, dass eine ART in der Frühphase der HIV-Infektion mit der Persistenz HIV-spezifischer CD4-T-Zellantworten assoziiert ist. Die HIV-spezifischen CD4⁺ T-Lymphozyten sind vorwiegend gegen Epitope aus *gag* und *nef* gerichtet (Kaufmann 2004). Berücksichtigt man, dass HIV-spezifische T-Zellen zu den ersten CD4⁺ T-Zellen gehören, die nach Eindringen von HIV in den Organismus aktiviert werden, so muss davon ausgegangen werden, dass sie andererseits auch selber bevorzugt infiziert werden könnten (Douek 2002). Somit ist aktuell unklar, ob der häufig zu beobachtende Verlust von HIV-spezifischer CTL-Aktivität einen intrinsischen Defekt der CTL widerspiegelt oder aber sekundär einen Verlust von HIV-spezifischen CD4⁺ T-Zellen reflektiert.

Verschiedene therapeutische Vakzinestrategien wurden bislang zumeist an Rhesusaffen mit dem Ziel getestet, eine SIV-spezifische CTL-Antwort zu induzieren (McElrath 2010). Vielversprechende Ergebnisse berichteten Lu und Mitarbeiter (2003), die SIV-infizierte Rhesusaffen mit autologen dendritischen Zellen, beladen mit inaktiviertem SIV, impften. Die geimpften Affen zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren einen dramatischen Abfall der Viruslast und SIV-spezifische, zelluläre und humorale Immunantworten. Mit einer ähnlichen Impfstrategie konnten bei Patienten HIV-spezifische CD4⁺ T-Zellen, die Interferon- γ und/oder Interleukin-2 produzieren, sowie *gag*-spezifische CD8⁺ T-Zellen induziert werden (Lu 2004).

Im Gegensatz zu der CTL-Aktivität HIV-spezifischer CD8⁺ T-Zellen, die vom Zell-Zellkontakt HLA-identischer Zellen abhängt, wurde bereits 1986 eine lösliche CD8-Suppressoraktivität identifiziert (Walker 1986), deren Identität allerdings bis heute nicht restlos geklärt ist. Zumindest ein Teil der zu beobachtenden Aktivität, die die HIV-Vermehrung sowohl in CD4⁺ T-Zellen als auch in Makrophagen hemmt, ist durch die β -Chemokine MIP-1 α , MIP-1 β und RANTES erklärbar (Cocchi 1995). Als andere Kandidaten wurden IL-16 (Baier 1995) und das Chemokin MDC (Pal 1997) diskutiert.

T_H1/T_H2 Immunantwort

Je nach dem Sekretionsmuster von Zytokinen werden T_H1 und T_H2-Antworten unterschieden. T_H1 CD4⁺ T-Lymphozyten sezernieren vornehmlich Interleukin-2 (IL-2), Interferon- γ und damit Zytokine, die die Effektorfunktionen des Immunsystems (CTL, NK-Zellen, Makrophagen) unterstützen. T_H2 Zellen produzieren vornehmlich Zytokine wie IL-4, IL-10, IL-5 und IL-6, die eher eine humorale Immunantwort begünstigen. Es wird diskutiert, ob eine HIV-spezifische T_H1-Antwort protektiv sein

kann, da T_H1 -Zytokine für die Ausbildung einer CTL-Antwort wesentlich sind. Andere Forscher glauben, dass besonders neutralisierende Antikörper protektiv sind, da sie freie Viren bei einer Neuinfektion attackieren können, während CTLs gegen bereits infizierte Zellen aktiv sind (Pantaleo 2004).

Untersuchungen an HIV-exponierten, nicht infizierten Personen haben gezeigt, dass Zellen dieser Menschen nach in vitro Stimulation mit HIV-*env*-Antigenen (gp120/gp160) und Peptiden IL-2 sezernieren, nicht aber nicht-exponierte Kontrollpersonen (Clerici 1992). Auch Untersuchungen an medizinischem Personal nach Nadelstichverletzungen und an Neugeborenen HIV-infizierter Mütter legen nahe, dass eine HIV-spezifische T_H1 -Antwort Ausdruck einer protektiven Immunantwort sein kann. Studien mit HIV-Langzeitüberlebenden lassen vermuten, dass eine wünschenswerte Immunantwort gegen HIV aus polyfunktionellen $CD4^+$ T-Lymphozyten besteht, die IL-2 und/oder Interferon- γ produzieren.

Die HIV-spezifische humorale Immunantwort

Die Assoziation zwischen dem Auftreten einer humoralen Immunantwort gegen HIV und dem Krankheitsverlauf ist weniger gut charakterisiert. Im Affenmodell kann die Injektion eines Cocktails neutralisierender Antikörper eine mukosale SIV-Infektion verhindern (Ferrantelli 2004). Solche Antikörper scheinen in der sehr frühen Phase der HIV-Infektion besonders effektiv zu sein (Derdeyn 2004) und Tierversuche liefern erste Anhaltspunkte dazu, welche Antikörperkonzentrationen in Schleimhäuten für einen Schutz erforderlich sein werden (Hessell 2009). Die neutralisierenden Effekte lassen sich durch Interaktion mit Fc-Rezeptoren auf Makrophagen und NK-Zellen (Hessell 2007) sowie durch Wechselwirkungen mit $CD4$ -gp120 Bindungsregion (Li 2007) erklären. Oft erkennen diese Antikörper konservierte Epitope, die auch für die virale Fitness sehr wichtig sind (Pietzsch 2010).

Vieles spricht also dafür, dass für eine primäre Vakzine gegen HIV eine humorale Immunantwort unabdingbar ist; in den letzten Jahren wurden große Fortschritte gemacht, die spezifischen Strukturen von HIV und seinen Oberflächenglykoproteinen zu charakterisieren, die durch neutralisierende Antikörper erkannt werden (Wu 2010, Zhou 2010, Wu 2011, McLellan 2011), um davon neue Vakzine-Strategien abzuleiten. So konnten erstmals die Bindungspositionen breit neutralisierender Antikörper im V1/V2 Bereich von gp120 mittel Kristallographie identifiziert werden. Bei der Interaktion dieser Antikörper spielen offenbar glykanvermittelte, elektrostatische und sequenzunabhängige Wechselwirkungen mit gp120 eine bedeutende Rolle (McLellan 2011). Ähnlich wie bei den CTL üben neutralisierende Antikörper jedoch einen Selektionsdruck auf die Viren aus und bewirken dadurch Fluchtmutationen von HIV (Wei 2003). Werden bei Rhesusaffen B-Zellen mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers depletiert und die Tiere anschließend mit SIV infiziert, so zeigt sich kein Unterschied im Abfall der Plasmavirämie (Schmitz 2003). Ein verlangsamerter Krankheitsverlauf korrelierte mit dem Fehlen einer Immunantwort gegen bestimmte Epitope von gp120 (Wong 1993), mit dem Nachweis hochtitriger p24-spezifischen Antikörpern (Hogervorst 1995) und der Persistenz neutralisierender Antikörper (Montefiori 1996) insbesondere gegen primäre HIV-Isolate und autologes Virus. LTNP haben häufig neutralisierende Antikörper gegen eine Vielzahl von Primärisolaten und eine Persistenz von Antikörpern gegen die eigenen Viren. Ob der Erhalt von neutralisierenden Antikörpern aber die Ursache der Protektion oder lediglich Ausdruck eines noch relativ intakten Immunsystems ist, ist unklar. Exponierte, aber nicht infizierte Personen haben möglicherweise eine lokale (mukosale IgA-Antikörper gegen HIV) oder eine temporäre Antikörperbildung, die ursächlich an der Protektion beteiligt ist, sich jedoch systemischen Messungen entzieht (Mazzoli 1997, Saha 2001).

Therapeutisch wurde vor einigen Jahren versucht, Patienten mit weit fortgeschrittener HIV-Infektion mit angereichertem Plasma HIV-infizierter Patienten aus frühen Stadien zu behandeln. Ein signifikanter Effekt auf den Krankheitsverlauf war nicht feststellbar (Jacobson 1998). Erfolgreicher, aber noch nicht zufrieden stellend, verliefen Versuche mit passiver Immunisierung durch neutralisierende Antikörper bekannter Spezifität. Bei einigen akut oder chronisch HIV-infizierten Patienten ließ sich so die Viruslast nach Absetzen der ART zumindest vorübergehend kontrollieren (Trkola 2005).

Literatur

- Ahuja SK, Kulkarni H, Catano G, et al. CCL3L1-CCR5 genotype influences durability of immune recovery during antiretroviral therapy of HIV-1-infected individuals. *Nat Med* 2008; 14:413-20.
- Alter G, Heckerman D, Schneidewind A et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature* 2011; 476:96-100.
- Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature* 2002; 420: 434-9.
- Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. *Lancet* 1998; 351: 1632-3.
- Appay V, Nixon DF, Donahoe SM, et al. HIV-specific CD8+ T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. *J Exp Med* 2000; 192: 63-75.
- Arthos J, Cicala C, Martinelli E, et al. HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin $\alpha 4\alpha 7$, the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 301-309.
- Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995, 378: 563.
- Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J Exp Med* 1992, 176: 1099-106.
- Barouch DH, Powers J, Truitt DM, et al. Dy399namic immune responses maintain cytotoxic T lymphocyte epitope mutations in transmitted simian immunodeficiency virus variants. *Nat Immunol* 2005; 6: 247-52.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71.
- Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor- viral RNA interactions. *J Clin Invest* 2005;
- Bevan MJ. Helping the CD8(+) T-cell response. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 595-602.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12: 1365-71.
- Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999; 12, 28: 868-71.
- Carter CC, Onafuwa-Nuga A, McNamara LA et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med.* 2010;16:446-51.
- Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73.
- Chen B, Vogan EM, Gong H, Shekel JJ, Wiley DC, Harrison SC. Structure of an unliganded simian immunodeficiency virus gp120 core. *Nature* 2005; 433: 834-41.
- Chen JD, Bai X, Yang AG, et al. Inactivation of HIV-1 chemokine co-receptor CXCR-4 by a novel intrakine strategy. *Nat Med.* 1997,; 3:1110-6.
- Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997,387:183-8.
- Chun TW, Nickle DC, Justement JS, et al. HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir. *J Clin Invest* 2005; 115: 3250-3255.
- Cicala C, Arthos J, Censoplano N, et al. HIV-1 gp120 induces NFAT nuclear translocation in resting CD4+ T-cells. *Virology* 2005;
- Cicone EJ, Read SW, Mannon PJ, et al. Cycling of gut mucosal CD4+ T cells decreases after prolonged anti-retroviral therapy and is associated with plasma LPS levels. *Mucosal Immunol.* 2010;3:172-81.
- Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986, 233: 343
- Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis* 1992, 165: 1012-9.
- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5.
- Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998, 391: 397-401.
- Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. *Cell* 1998, 93: 685-92.
- Dalglish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984, 312: 763-7.

- Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science* 1996; 273: 1856-62.
- De Clercq E, Schols D. Inhibition of HIV infection by CXCR4 and CCR5 chemokine receptor antagonists. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12: Suppl 1:19-31
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-6.
- Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997; 388: 296-300.
- Derdeyn CA, Decker JM, Bibollet-Ruche F, et al. Envelope-constrained neutralization-sensitive HIV-1 after heterosexual transmission. *Science* 2004; 303: 2019-22.
- Derdeyn CA, Silvestri G. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 366-73.
- Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009m 106:9403-8.
- Dolan MJ, Kulkarni H, Camargo JF, et al. CCL3L1 and CCR5 influence cell-mediated immunity and affect HIV-AIDS pathogenesis via viral entry-independent mechanisms. *Nat Immunol* 2007; 8: 1324-36.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemo-kine receptors *CCR-5*, *CCR-3*, and *CCR-2b* as fusion cofactors. *Cell* 1996; 85: 1149-58.
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 2002; 417: 95-98.
- Draenert R, Allen TM, Liu Y, et al. Constraints on HIV-1 evolution and immunodominance revealed in monozygotic adult twins infected with the same virus. *J Exp Med* 2006; 203: 529-39.
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor *CCR-5*. *Nature* 1996; 381: 667-73.
- Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. *J Virol* 2001; 75:5230-9.
- Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993; 362: 359-62.
- Estes JD, Harris LD, Klatt NR, et al. Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *PLoS Pathog*. 2010;6. pii: e1001052.
- Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005; 11: 1170-2.
- Fauci AS, Mavilio D, Kottlilil S. NK cells in HIV infection: Paradigm for protection or targets for ambush. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 835-43.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7.
- Ferrantelli F, Rasmussen RA, Buckley KA, et al. Complete protection of neonatal rhesus macaques against oral exposure to pathogenic simian-human immunodeficiency virus by human anti-HIV monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 2004; 189: 2167-2173.
- Forssmann WG, The YH, Stoll M et al. Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide. *Sci Transl Med*. 2010; 2:63re3.
- Friedrich TC, Dodds EJ, Yant LJ, et al. Reversion of CTL escape-variant immunodeficiency viruses in vivo. *Nat Med* 2004; 10: 275-81.
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 865-7.
- Ganesh L, Burstein E, Guha-Niyogi A, et al. The gene product *murr1* restricts HIV-1 replication in resting CD4⁺ lymphocytes. *Nature* 2003; 426: 853-857.
- Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000; 100: 575-85.
- Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. *AIFO* 1993; 5: 231.
- Goepfert PA, Lumm W, Farmer P, et al. Transmission of HIV-1 Gag immune escape mutations is associated with reduced viral load in linked recipients. *J Exp Med* 2008; 205:1009-17.
- Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, et al. HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature* 2011; 480:379-82.
- Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med* 2009; 206:1253-72.
- Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997; 3: 212-7.
- Gringhuis SI, van der Vlist M, van den Berg LM, den Dunnen J, Litjens M, Geijtenbeek TB. HIV-1 exploits innate signaling by TLR8 and DC-SIGN for productive infection of dendritic cells. *Nat Immunol* 2010;11:419-26.
- Harari A, Rizzardi GP, Ellefsen K, et al. Analysis of HIV-1 and CMV specific memory CD4 T cell responses during primary and chronic infection. *Blood* 2002; 100: 1381-1387.
- Herbeuval JP, Hardy AW, Boasso A, et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4⁺ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13974-9.
- Hessell AJ, Hangartner L, Hunter M, et al. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* 2007; 449: 101-4.

- Hessell AJ, Poignard P, Hunter M, et al. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques. *Nat Med* 2009;15:951-4.
- Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non-and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* 1995, 171: 811-21.
- Huang J, Wang F, Argyris E, et al. Cellular microRNAs contribute to HIV-1 latency in resting primary CD4+ T lymphocytes. *Nat Med* 2007; 13:1241-7.
- Jacobson JM. Passive immunization for the treatment of HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 22 – 26.
- Jacobson JM, Israel RJ, Lowy I, et al. Treatment of advanced human immunodeficiency virus type 1 disease with the viral entry inhibitor PRO 542. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 423-9.
- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2: 405-11.
- Kaufmann DE, Bailey PM, Sidney J, et al. Comprehensive analysis of HIV type 1-specific CD4 responses reveals marked immunodominance of gag and nef and the presence of broadly recognized peptides. *J Virol* 2004; 78: 4463-77.
- Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* 2001, 79: 3-13.
- Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:7552-7.
- Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999, 180: 299-309.
- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4: 1302-7.
- Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32.
- Klatt NR, Harris LD, Vinton CL, et al. Compromised gastrointestinal integrity in pigtail macaques is associated with increased microbial translocation, immune activation, and IL-17 production in the absence of SIV infection. *Mucosal Immunol* 2010;3:387-98.
- Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312: 767-8.
- Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 4686-90.
- Kosmrlj A, Read EL, Qi Y, et al. Effects of thymic selection of the T-cell repertoire on HLA class I-associated control of HIV infection. *Nature* 2010;465:350-4.
- Kühl A, Münch J, Sauter D, et al. Calcium-modulating cyclophilin ligand does not restrict retrovirus release. *Nat Med* 2010;16:155-6
- Larsson M, Fonteneau JF, Lirvall M, Haslett P, Lifson JD, Bhardwaj N. Activation of HIV-1 specific CD4 and CD8 T cells by human dendritic cells: roles for cross-presentation and non-infectious HIV-1 virus. *AIDS* 2002; 16: 1319-29.
- Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 489-501.
- Lazaro E, Kadie C, Stamegna P, et al. Variable HIV peptide stability in human cytosol is critical to epitope presentation and immune escape. *J Clin Invest*. 2011 (in press).
- Leslie AJ, Pufferott KJ, Chetty P, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 2004; 10: 282-9.
- Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of thenoncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. *Immunol Today* 1996,17: 217-24.
- Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS*. 2011;25:885-97.Li Q, Skinner PJ,
- Ha SJ et al. Visualizing antigen-specific and infected cells in situ predicts outcomes in early viral infection. *Science* 2009;323:1726-9.
- Lahouassa H, Daddacha W, Hofmann H, et al. SAMHD1 restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 by depleting the intracellular pool of deoxynucleoside triphosphates. *Nat Immunol* 2012; 13:223-8.
- Li Y, Migueles SA, Welcher B, et al. Broad HIV-1 neutralization mediated by CD4-binding site antibodies. *Nat Med* 2007; 13:1032-4.
- Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997, 185: 2015-23.
- Lichterfeld M, Yu XG, Waring MT, et al. HIV-1 specific cytotoxicity is preferentially mediated by a subset of CD8+ T cells producing both interferon gamma and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 2004; 104, 487-494.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996, 86: 367-77.
- Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. *J Virol* 1997, 71: 4284-95.
- Lockett SF, Robertson JR, Brettler RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *JAIDS* 2001; 27: 277-80.
- Lore K, Smed-Sorensen A, Vasudevan J, Mascola JR, Koup RA. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4+ T cells. *J Exp Med* 2005; 201: 2023-33.

- Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359-1365.
- Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9: 13-14.
- Manel N, Hogstad B, Wang Y, Levy DE, Unutmaz D, Littman DR. A cryptic sensor for HIV-1 activates antiviral innate immunity in dendritic cells. *Nature*. 2010;467:214-7.
- Maranon C, Desoutter JE, Hoefel G, Cohen W, Hanau D, Hosmalin A. Dendritic cells cross-present HIV antigens from live as well as apoptotic infected CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6092-7.
- Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B, et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. *Cell* 2003; 114: 21-31
- Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet* 2002, 31:429-34.
- Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997, 3:1250-7.
- McElrath MJ, Haynes BF. Induction of immunity to human immunodeficiency virus type-1 by vaccination. *Immunity*. 2010;33:542-54.
- McLellan JS, Pancera M, Carrico C, et al. Structure of HIV-1 gp120 V1/V2 domain with broadly neutralizing antibody PG9. *Nature* 2011; 480:336-43
- Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med* 1997, 3: 389-94.
- Miyachi K, Kim Y, Latinovic O, Morozov V, Melikyan GB. HIV enters cells via endocytosis and dynamin-dependent fusion with endosomes. *Cell*. 2009;137:433-44.
- Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis* 1996, 173: 60-7.
- Neil SJD, Zang T, Bieniasz. Thetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 2009; 451: 425-431.
- O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86: 1082-9.
- Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998, 279: 2103-6.
- Olson W, Israel R, Jacobson J, et al. Viral resistance and pharmacologic analyses of phase I/II study patients treated with the HIV-1 entry inhibitor PRO542. Abstract 561, 10th CROI 2003, Boston.
- Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the β -chemokine MDC. *Science* 1997, 278: 695-8.
- Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 362: 355-8.
- Pantaleo G, Koup RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection: what we know, what we don't know, what we should know. *Nat Med* 2004; 10: 806-10.
- Pertel T, Hausmann S, Morger D, et al. TRIM5 is an innate immune sensor for the retrovirus capsid lattice. *Nature*. 2011;472:361-5.
- Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science*. 2010;330:1551-7.
- Peter F. HIV nef: The mother of all evil? *Immunity* 1998, 9: 433-7.
- Pietzsch J, Scheid JF, Mouquet H, et al. Human anti-HIV-neutralizing antibodies frequently target a conserved epitope essential for viral fitness. *J Exp Med* 2010;207:1995-2002.
- Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. *J Clin Invest* 1995, 96: 867-76.
- Pion M, Granelli-Piperno A, Mangeat B, et al. APOBEC3G/3F mediates intrinsic resistance of monocyte-derived dendritic cells to HIV-1 infection. *J Exp Med* 2006; 203: 2887-93.
- Popovic M, Tenner-Racz K, Pelson C, et al. Persistence of HIV-1 structural proteins and glycoproteins in lymph nodes of patients under highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 14807-12.
- Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, 278: 1447-50.
- Saha K, Zhang J, Gupta A, et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. *Nat Med* 2001, 7: 65-72.
- Said EA, Dupuy FP, Trautmann L, et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection. *Nat Med*. 2010;16:452-9.
- Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 2007; 316: 1912-5.
- Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood*. 2011 (in press).
- Sauter D, Schindler M, Specht A, et al. Tetherin-driven adaptation of Vpu and Nef function and the evolution of pandemic and nonpandemic HIV-1 strains. *Cell Host Microbe* 2009, 6:409-21.
- Schindler M, Münch J, Kutsch O, et al. Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell* 2006; 125: 1055-67.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, et al. Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2003; 77: 2165-2173.

- Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with AIDS and ARC. *Ann Intern Med* 1990; 112: 247-53.
- Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 2002; 110: 521-9.
- Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral vif protein. *Nature* 2002; 418: 646-650.
- Sigal A, Kim JT, Balazs AB, et al. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature* 2011; 7:95-8.
- Song E, Zhu P, Lee SK, et al. Antibody mediated in vivo delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 709-17.
- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009;83:3719-33.
- Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, et al. The cytoplasmic body component TRIMSalpha restricts HIV-1 infection in Old World monkey s. *Nature* 2004; 427: 848-853.
- Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. *J Exp Med* 1998, 187: 949-59.
- Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006; 12: 1198-202.
- Trkola A, Kuster H, Rusert P, et al. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat Med* 2005; 11: 615-22.
- Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, Trono D. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. *Science* 2004; 303: 1829.
- Varthakavi V, Heimann-Nichols E, Smith RM et al. Identification of calcium-modulating cyclophilin ligand as a human host restriction to HIV-1 release overcome Vpu. *Nat Med* 2008; 14: 641-647.
- van Grevenynghe J, Procopio FA, He Z, et al. Transcription factor FOXO3a controls the persistence of memory CD4+ T cells during HIV infection. *Nat Med* 2008; 14: 266-274.
- Veazey RS, Klasse PJ, Schader SM, et al. Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion. *Nature* 2005; 438: 99-102.
- Velu V, Titanji K, Zhu B, et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature* 2009; 458: 206-10
- Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. *Science* 1986, 234: 1563-6.
- Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 1998, 92: 451-62.
- Wei X, Decker JM, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2003; 422: 307-12.
- Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998, 279: 389-93.
- Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. *J Infect Dis* 1993, 168: 1523-7.
- Wu X, Yang ZY, Li Y et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science* 2010;329:856-61.
- Wu X, Zhou T, Zhu J et al. Focused evolution of HIV-1 neutralizing antibodies revealed by structures and deep sequencing. *Science* 2011; 333:1593-602.
- Wong-Staal F. HIVs and their replication. In: *Fundamental Virology*, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.
- Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990, 61: 213-22.
- Zeng M, Smith AJ, Wietgreffe SW, et al. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *J Clin Invest* 2011;121:998-1008.
- Zhou T, Georgiev I, Wu X, et al. Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science*. 2010;329:811-7.
- Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393: 595-9.

4. Präventive HIV-1-Impfung: Aktueller Stand

THOMAS HARRER

Die HIV-1-Pandemie wird nur durch eine effektive HIV-1-Impfung (Vakzine) unter Kontrolle gebracht werden können. Das folgende Kapitel gibt eine Übersicht über den aktuellen Stand der Impfstoff-Entwicklung.

Induktion neutralisierender Antikörper

Analog zu wirkungsvollen Impfstoffen wie zum Beispiel gegen Hepatitis B-Viren war zunächst versucht worden, HIV-1-spezifische Vakzine zu entwickeln, die neutralisierende Antikörper induzieren können. So wurden in vielen Studien die Sicherheit und Effektivität von Vakzinen getestet, welche Antikörper gegen das Hüllprotein von HIV-1 induzieren sollten. Dazu wurden gp120, gp160, Teile von gp160 und Peptide aus gp160 unterschiedlicher HIV-1-Varianten verwendet. Diese Vakzine konnten zwar Antikörper stimulieren, welche in vitro zwar Laborviren, aber nur schlecht Viren aus Patienten neutralisieren konnten (Mascola 1996).

In zwei großen Phase III-Studien (AIDS Vax Trials) an gesunden Freiwilligen wurden zwei aus gp120 bestehende Vakzine getestet: In der VAX003-Studie in Thailand (Pitisuttithum 2006) wurden ein B-Clade gp120 aus HIV-1 MN und ein gp120 aus dem CRF01_AE HIV-1-Isolat verwendet; in der VAX004-Studie (USA, Niederlande; Flynn 2005) B-Clade gp120-Proteine aus HIV-1-MN und HIV-1-GNE8. In beiden Studien konnte die Rate an Neuinfektionen durch die Vakzine trotz der Induktion von Antikörpern gegen gp120 nicht vermindert werden. Offenbar kann das Hüllmolekül gp160 nur schlecht durch Antikörper in seiner biologischen Wirkung neutralisiert werden. Dies liegt unter anderem daran, dass vor der Bindung von gp120 an den CD4-Rezeptor die konservierten, für die biologische Funktion wichtigen Epitope versteckt in Einbuchtungen des gp120 Moleküls liegen. Diese werden zusätzlich durch variable Sequenzabschnitte und eine starke Glykosylierung maskiert (Kwong 2002). Dadurch können die Antikörper nur in geringem Ausmaß die gp160 Bindungsstelle für das CD4-Molekül blockieren. Erst nach Bindung eines gp160-Trimers an das CD4-Molekül wird durch eine Konformationsänderung des V3-Loops die Bindungsdomäne für die Korezeptoren CCR5 bzw. CXCR4 freigelegt. Antikörper gegen den V3-Loop können zwar neutralisieren, jedoch sind diese aktivierten Bindungsstellen nur kurzzeitig für Antikörper erkennbar, so dass hohe Antikörperkonzentrationen für eine effektive Neutralisation notwendig sind. Erschwerend kommt dazu, dass der gp160 Trimer die Interaktion zwischen dem V3-Loop und dem Korezeptor räumlich abschirmt, so dass die Antikörper den V3-Loop nur bedingt erreichen können (Labrijn 2003).

Infizierte Patienten bilden zwar neutralisierende Antikörper, doch sind diese meist gegen variable Sequenzabschnitte gerichtet; Viren können daher schnell mit Fluchtmutationen reagieren. Aufgrund der hohen Variabilität dieser Sequenzabschnitte richten sich in der Mehrzahl der Patienten die Antikörper gegen ihr eigenes Virusisolat, so dass die Antikörper nur ungenügend andere HI-Viren von anderen Patienten neutralisieren können.

Es gibt jedoch einige wenige Patienten mit einem breiten Spektrum neutralisierender Antikörper. Diese Antikörper erkennen konservierte Bindungsstellen für CD4 und die Korezeptoren in gp120 bzw. eine für die Fusion wichtige Domäne in gp41. Da vor allem die V3-Loop-Epitope im nativen gp120 für Antikörper unzugänglich sind, kann eine Impfung mit rekombinantem gp120 diese wichtigen Antikörper nicht induzieren. Daher wird versucht, durch die Entwicklung von Fusionsmolekülen aus

gp120 und CD4 die bei der Bindung an das CD4-Molekül ablaufende Konformationsänderung im gp120 zu simulieren, so dass der wichtige V3-Loop nun für das Immunsystem besser erkennbar wird (Kwong 1998).

Ein ganz neuer Ansatz ist die passive genetische Immunisierung durch den Transfer von Genen von neutralisierenden Antikörpern und Antikörper-ähnlichen Molekülen. In Rhesusaffen konnte durch den Transfer von modifizierten Antikörpergenen in Muskelzellen mit Hilfe eines AAV-Vektors (AAV: Adeno-assoziiertes Virus) die Produktion von SIV-ENV-spezifischen, neutralisierenden Antikörper-Konstrukten induziert werden, welche die Affen gegen eine intravenöse Infektion durch SIV schützte (Johnson 2009). Diese spannenden Beobachtungen stimulieren gegenwärtig eine weltweite Suche nach den wenigen HIV-1-infizierten Menschen, welche einzigartige, hochpotente HIV-1-neutralisierende Antikörper aufweisen, die eine effektive genetische Immunisierung gegen HIV-1 bewirken könnten.

Induktion HIV-1-spezifischer T-Zellen

Die Schwierigkeiten bei der Induktion neutralisierender Antikörper haben das Interesse auf Impfstoffe verlagert, die eine Induktion HIV-1-spezifischer T-Zellen bewirken sollen. Zytotoxische T-Zellen (CTL) spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der HIV-1-Infektion (Koup 1994, Harrer 1996b, Pantaleo 1997). Auch im SIV-Modell ist die CTL-Antwort wesentlich: Bei SIV-infizierten Affen hatte die Depletion von CD8+ T-Zellen den Kontrollverlust über SIV zur Folge (Schmitz 1999). CTL können jedoch nur bereits infizierte Zellen erkennen, so dass sie im Gegensatz zu neutralisierenden Antikörpern keine sterilisierende Immunität bewirken. Angesichts der Beobachtung, dass in HIV-1-exponierten, nicht infizierten Menschen HIV-1-spezifische CTL nachweisbar waren (Herr 1998, Rowland-Jones 1998), besteht jedoch die Hoffnung, dass eine T-Zell-basierte HIV-1-Vakzine Infektionsherden eindämmen und damit die Infektion abwehren könnte. Auch wenn eine T-Zell-basierte Vakzine die Infektion nicht verhindern könnte, besteht aufgrund der Studien im Affen-SIV-Modell die Möglichkeit, dass die HIV-1-Virämie reduziert und der Verlauf der Infektion günstig beeinflusst wird (Letvin 2006). So ist die Viruslast vier Monate nach der Infektion, der „viral Setpoint“, einer der wichtigsten prognostischen Parameter. Schon bei einer Senkung des viralen Setpoints um eine halbe Log-Stufe würde eine Vakzine einen klinischen Nutzen haben (Johnston 2007). Eine niedrigere Virämie würde zudem die Infektiosität vermindern und sich so günstig auf die Epidemie auswirken. Die klinische Evaluierung von Vakzinen, die nur den Krankheitsverlauf beeinflussen, ist jedoch nicht einfach – große Patientenzahlen müssen über sehr lange Zeiträume beobachtet werden.

HIV-1 kann sich durch Mutationen der Erkennung durch CTL entziehen (Maurer 2008). Zumindest in konservierten Proteinen wie in Gag oder Protease ist ein wesentlicher Teil der Polymorphismen durch CTL selektioniert worden (Mueller 2007). Eigene Beobachtungen in langzeitüberlebenden Patienten haben gezeigt, dass die Qualität der CTL-Antwort mit Erkennung von konservierten CTL-Epitopen von großer Bedeutung ist (Harrer 1996a, Wagner 1999). Für die Effektivität einer Vakzine ist es daher entscheidend, dass für die jeweiligen HLA-Allele genügend hoch konservierte CTL-Epitope im Impfstoff enthalten sind.

Zur Induktion von CTL werden Vakzinierungstechniken benötigt, die in der Lage sind, HLA-Klasse-I-Moleküle mit viralen Peptiden zu beladen, die dann auf der Oberfläche von dendritischen Zellen den CTL präsentiert werden. Attenuierte Lebendvakzine sind bei der HIV-1-Infektion aus Sicherheitsgründen nicht akzeptabel. DNA-Vakzine sind alleine nicht sehr immunogen, können aber in einer Prime-Boost-Strategie die Immunogenität von nachfolgenden Vakzinierungen mit viralen

Vektoren deutlich steigern. Lipopeptide ermöglichen die Induktion von CTL, können jedoch nur relativ wenige Epitope präsentieren.

Ein neues Konzept ist die genetische Immunisierung durch den Transfer von Genen, die besonders effektive T-Zellrezeptoren (TCRs) kodieren, in CTL. Im Gegensatz zum Transfer von Antikörper-Genen muss beim Transfer von TCRs jedoch die HLA-Restriktion der erkannten CTL-Epitope beachtet werden. Es können daher mit dieser Methode nur die Menschen behandelt werden, welche den passenden HLA-Klasse-1-Typ aufweisen. Kürzlich konnte *in vitro* gezeigt werden, dass es möglich ist, sogar zwei verschiedene HIV-1-spezifische T-Zellrezeptoren in die gleiche Zelle zu transferieren (Hofmann 2011), wodurch das Risiko der Selektion von CTL Fluchtmutationen deutlich reduziert werden könnte.

Rekombinante virale Vektoren

Diese Vektoren können CTL ohne relevante Risiken induzieren. Derzeit werden verschiedene Vektoren klinisch getestet: Adenovirus-Vektoren, Canary-Pox-Viren (Kanarienvogelgrippe), MVA (modifiziertes Vaccinia Virus Ankara), NYVAC (Gomez 2007a+b), Adenovirus-assoziiertes Virus und Fowlpox-Vektoren.

Großes Aufsehen erregte Ende 2007 der Abbruch zweier placebokontrollierter Phase-II-Studien, nämlich von HVTN 502 (STEP-Studie, Buchbinder 2008), und HVTN 503 (Phambili-Studie, www.stepstudies.com). In beiden Studien wurde ein Gemisch von drei rekombinanten, nicht-replikativen Adenoviren Typ 5 der Firma Merck (MRKAd5 V520) verwendet, welche die HIV-1 Proteine Gag, Pol und Nef exprimieren. In die STEP-Studie waren ca. 3.000 Freiwillige in Nordamerika, in Südamerika, in der Karibik und in Australien aufgenommen worden. Der Impfstoff war immunogen und konnte in 73 % der Geimpften HIV-1-spezifische CD8-T-Zellen und in 41 % HIV-1-spezifische CD4-T-Zellen induzieren (McElrath 2008). Dennoch wurde die Studie im September 2007 abgebrochen, da sich kein Hinweis für eine Wirksamkeit der Vakzine zeigte. So konnte weder die Zahl der Infektionen noch der virale „Setpoint“ gesenkt werden. Von den 83 in der Studie infizierten Probanden waren 82 Männer (in der Mehrzahl homosexuell) und nur eine Frau. Wurde die Analyse auf männliche Teilnehmer begrenzt, wurden im Verumarm (49 Infektionen bei 914 Probanden) sogar mehr Infektionen als im Placeboarm (33 Infektionen bei 922 Probanden) beobachtet, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Es zeigte sich bei den Patienten mit deutlichen präexistierenden Antikörpern gegen den Adenovirus 5-Vektor (neutralisierender Antikörpertiter >200) sogar ein Trend für eine höhere Infektionsrate im Verumarm (21 versus 9 Infektionen unter Placebo). Dagegen wurden keine signifikanten Unterschiede bei fehlenden oder geringen Antikörpertitern (≤ 200) gegen Adenovirus 5 beobachtet (28 versus 24 Infektionen). Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass zumindest bei einer starken Immunantwort gegen Adenovirus 5 diese Vakzine eine HIV-1-Infektion sogar begünstigen könnte, wurde auch die Phambili-Studie abgebrochen. Auch in dieser Studie war die MRKAd5 Vakzine nicht wirksam. Bei den Probanden mit mindestens einer Impfung traten 33 neue HIV-1-Infektionen auf (4,54 pro 100 Personenjahre), während im Placeboarm 28 neue Infektionen beobachtet wurden (3,70 pro 100 Personen-Jahre), wobei der Unterschied nicht signifikant war (Gray 2011).

Die STEP-Studie wirft eine Reihe wichtiger Fragen auf, die erst durch weitere Untersuchungen der Probanden und der übertragenen Viren beantwortet werden kann. Derzeit werden intensive Anstrengungen unternommen, um herauszufinden, warum die Probanden mit hohen Antikörperspiegeln gegen Adenovirus Typ 5 in STEP ein erhöhtes HIV-1-Infektionsrisiko hatten. Die Tatsache, dass das erhöhte Infektionsrisiko mit dem Antikörpertiter gegen den Vektor korrelierte, spricht gegen ein gene-

rell erhöhtes Infektionsrisiko durch eine Immunisierung gegen HIV-1 und weist auf die besondere Rolle der vorbestehenden Immunität gegen den Adenovirusvektor. Die richtige Programmierung der Immunantwort durch einen Impfvektor ist vermutlich der entscheidende Schlüssel für Erfolg oder Misserfolg einer Vakzine. Eine wichtige positive Erkenntnis aus STEP ist, dass große internationale Vakzine-Studien organisiert werden können, die eine Beurteilung der Effektivität erlauben. Zur Entwicklung protektiver Vakzine muss die Grundlagenforschung weiter intensiv vorangetrieben werden, damit die immunologischen Mechanismen für die Kontrolle von HIV-1 besser verstanden werden. Aufgrund der in STEP gemachten Erfahrungen werden derzeit neue Adenovirusvektoren entwickelt, die sich von weniger verbreiteten Adenovirus-Serotypen ableiten. Zwei Phase-1 Studien zeigten in gesunden Freiwilligen die Immunogenität von neuen HIV-1-Impfstoffen, die aus den Adenovirus-Serotypen AD26 (AD26.ENVA.01) und AD35 (AD35-GRIN/ENV) entwickelt wurden (Keefe 2010).

Im Gegensatz zu STEP zeigte die RV144 Studie (Rerks-Ngarm 2009) durch einen Kombinationsimpfstoff einen moderaten protektiven Effekt mit einer signifikanten Reduktion neuer HIV-1 Infektionen um ca. 31 %. In dieser Studie erhielten 16.000 thailändische Probanden innerhalb von 6 Monaten vier Impfungen mit einem rekombinanten Canarypox-Vektor der Firma Sanofi-Pasteur (ALVAC-HIV vCP1521), der die Proteine Gag und Protease vom HIV-1 Subtyp B und das Hüllprotein vom HIV-1 Subtyp E exprimiert. Anschließend wurden zwei Boosterimpfungen mit den AIDSVAX B/E gp120 Glykoproteinen verabreicht. Unter den 8.198 Probanden im Placeboarm traten innerhalb der dreijährigen Beobachtungsphase 74 neue HIV-1 Infektionen auf, wohingegen nur 51 neue HIV-1 Infektionen bei den 8.197 geimpften Patienten beobachtet wurden. Die Impfungen hatten keinen Effekt auf den viralen Setpoint bei den Probanden, die sich im Verlauf der Studie infizierten. Dies könnte vermutlich dadurch erklärt werden, dass die Impfung nur eine schwache T-Zellantwort induzieren konnte. Gemessen mit der ICS-Methode (intrazelluläre Zytokinfärbung) konnten nur bei 33 % der Geimpften gp120-spezifische CD4 T-Zellen detektiert werden. Weiterhin wurden fast keine Gag-spezifischen CD4 T-Zellen (1 % der Geimpften) und keine messbaren HIV-1-spezifischen CD8 T-Zellen induziert. Dagegen entwickelten fast alle Geimpften hohe Titer an Envelope-spezifischen Antikörpern, die jedoch nur eine schwache bis mäßige Fähigkeit zur Neutralisation verschiedener HIV-1 Varianten hatten und deren Nachweis nicht mit einer geringeren Infektionsrate korrelierte. Es zeigte sich aber, dass die Induktion von hohen Antikörpertitern gegen den V1/V2-Loop mit einer 43%igen Reduktion der HIV-1-Infektion einherging. Derzeit ist der Mechanismus des protektiven Effekts dieser Impfung noch ungeklärt. Diskutiert wird eine Rolle der Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC).

Die einzige derzeit noch laufende Wirksamkeitsstudie zu einer präventiven HIV-1-Vakzine, die HVTN 505 Studie, hat 2009 mit der Rekrutierung begonnen. In dieser Studie wird ein sogenanntes Prime Boost-Verfahren getestet. Dabei wird zunächst dreimal mit einer DNA-Vakzine geimpft, anschließend mit einem rekombinanten Adenovirus 5-Vektor (rAd5), der zusätzlich zu den Gag-, Pol- und Nef-Proteinen auch das Envelope-Protein exprimiert.

Eine weitere Möglichkeit zur Entwicklung effektiverer HIV-1-Vakzine ist die Testung von Impfstoffen in HIV-1-infizierten Menschen unter einer ART mit anschließender Unterbrechung der ART (Harrer 2005). Die Fähigkeit zur Kontrolle einer HIV-1-Virämie in der Therapiepause ist ein gutes Messinstrument, um die Vakzine zu identifizieren, welche auch in der Prävention wirksam sein könnten.

Literatur

- Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 2008; 372: 1881-1893.
- Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191:654-65.
- Gomez CE, Najera JL, Jimenez EP, et al. Head-to-head comparison on the immunogenicity of two HIV/AIDS vaccine candidates based on the attenuated poxvirus strains MVA and NYVAC co-expressing in a single locus the HIV-1BX08 gp120 and HIV-1(IIIB) Gag-Pol-Nef proteins of clade B. *Vaccine* 2007a; 25:2863-85.
- Gomez CE, Najera JL, Jimenez V, et al. Generation and immunogenicity of novel HIV/AIDS vaccine candidates targeting HIV-1 Env/Gag-Pol-Nef antigens of clade C. *Vaccine* 2007b; 25:1969-92.
- Gray GE, Allen M, Moodie Z, et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:507-15.
- Harrer E, Bauerle M, Ferstl B, et al. Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. *Antivir Ther* 2005; 10:285-300
- Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term nonprogressing HIV-1 infection. Breadth and specificity of the response and relation to in vivo viral quasiespecies in a person with prolonged infection and low viral load. *J Immunol* 1996a; 156:2616-23.
- Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996b; 12:585-92.
- Herr W, Protzer U, Lohse AW, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KH, Wölfel T. Quantification of CD8+ T lymphocytes responsive to human immunodeficiency virus (HIV) peptide antigens in HIV-infected patients and seronegative persons at high risk for recent HIV ex-poseure. *JID* 1998; 178:260-265.
- Hofmann C, Höfflin S, Hückelhoven A, et al. Human T cells expressing two additional receptors (TETAR) specific for HIV-1 provide new insights in antigen-induced TCR down-modulation. *Blood* 2011, 118:5174-7.
- Johnson PR, Schnepp BC, Zhang J, et al. Vector-mediated gene transfer engenders long-lived neutralizing activity and protection against SIV infection in monkeys. *Nat Med* 2009, 15: 901-906.
- Johnston MI, Fauci AS. An HIV vaccine-evolving concepts. *NEJM* 2007, 356:2073-81.
- Keefer MC, Hachaambwa L, Bunce C et al. Preliminary results of safety and immunogenicity of Ad35-GRIN/ENV HIV Vaccine in HIV-uninfected subjects (IAVI B001). *AIDS Vaccine Conference* 2010, Atlanta 28.9.-1.10.2010. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26, A16-17.
- Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-4655.
- Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* 2002; 420:678-82.
- Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998; 393:648-59.
- Labrijn AF, Poignard P, Raja A, et al. Access of antibody molecules to the conserved coreceptor binding site on glycoprotein gp120 is sterically restricted on primary human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2003; 77:10557-65.
- Letvin NL, Mascola JR, Sun Y, et al. Preserved CD4+ central memory T cells and survival in vaccinated SIV-challenged monkeys. *Science* 2006; 312:1530-3.
- Mascola JR, Snyder SW, Weislow OS, et al. Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratory-adapted but not primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1996; 173:340-8.
- Maurer K, Harrer EG, Goldwisch A, et al. Role of CTL-mediated immune selection in a dominant HLA-B8-restricted CTL epitope in Nef. *J AIDS* 2008; 48:133-141.
- McElrath MJ, de Rosa SC, Moodie Z, et al. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study. *Lancet* 2008; 372: 1894-1905.
- Mueller SM, Schaetz B, Eismann K, et al. Dual selection pressure by drugs and HLA class I-restricted immune responses on HIV-1 pro-tease. *J Virol* 2007; 3:3.
- Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *PNAS* 1997; 94:254-258.
- Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glyco-protein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2006; 194:1661-71.
- Reks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009, 361:2209-20.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999; 283:857-60.
- Wagner R, Leschonsky B, Harrer E, et al. Molecular and functional analysis of a conserved CTL epitope in HIV-1 p24 recognized from a long-term nonprogressor: constraints on immune escape associated with targeting a sequence essential for viral replication. *J Immunol* 1999; 162:3727-34.

5. Die akute HIV-1-Infektion

HENDRIK STREECK UND MARCUS ALTFELD

Einleitung

Die akute HIV-1-Infektion verursacht in 40–90 % der Fälle vorübergehend Symptome, was mit einer hohen Replikationsrate von HIV-1 und einer expandierenden virus-spezifischen Immunantwort einhergeht. Mit weltweit täglich 7.000 Fällen und circa 80 Fällen in Europa ist die akute HIV-1-Infektion eine wichtige Differentialdiagnose bei Fieber unklarer Genese, makulopapulärem Hautausschlag und Lymphadenopathie (UNAIDS 2010).

Die akute Infektion wird jedoch in der Mehrzahl nicht diagnostiziert, da oft andere virale Erkrankungen („Grippe“ oder Mononukleose) für die Symptome verantwortlich gemacht werden. Zudem sind in diesem frühen Stadium keine HIV-1-spezifischen Antikörper nachweisbar; die Diagnose erfordert daher neben dem klinischen Verdacht, basierend auf Klinik und Anamnese (Expositionsrisiko), zusätzliche spezifische Tests wie den Nachweis von HIV-1-RNA oder p24-Antigen.

Eine schnelle Diagnose hat aus mehreren Gründen große Bedeutung. So werden wahrscheinlich etwa 50 % aller HIV-1-Neuinfektionen durch ebenfalls frisch infizierte Patienten verursacht (Brenner 2007). Tatsächlich lassen sich solche Cluster anhand phylogenetischer Sequenzanalysen nachweisen. Die akute HIV-Infektion scheint somit ein entscheidender Katalysator der weltweiten Pandemie zu sein. Die korrekte Diagnose ist aber vor allem auch für den Patienten wichtig. In 2011 zeigten mehrere Studien, dass antiretrovirale Medikamente auch als Präexpositionsprophylaxe (PrEP) wirksam sind (siehe Kapitel *ART und Prävention*). Eine PrEP bei noch unentdeckter Infektion kann ungünstige Folgen haben, da unter einer solchen „Mono- oder Duotherapie“ leicht Resistenzen entstehen. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass eine kurzfristige ART während der akuten HIV-Infektion einen langfristigen immunologischen Vorteil haben könnte (siehe unten).

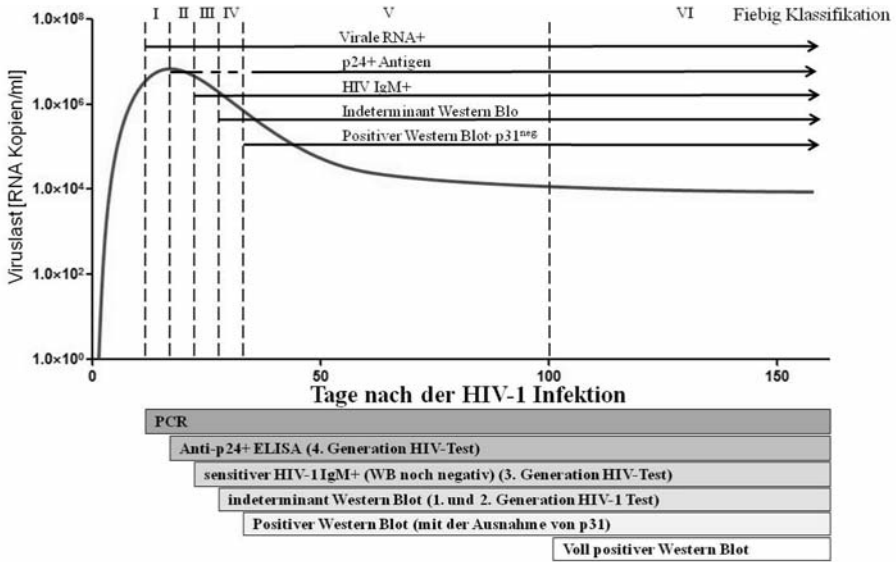
Definition und Klassifikation

Die „akute“ HIV-1-Infektion (AHI) wird definiert durch entweder eine hohe HIV-1-Viruslast in der Abwesenheit eines positiven anti-HIV-1 ELISA – oder bei einem positiven HIV Test, wenn der Western Blot in weniger als drei Banden positiv ist. Von der „akuten“ ist die „frühe“ HIV-1-Infektion (EHI) zu unterscheiden, unter der man eine HIV-1-Infektion innerhalb der letzten sechs Monate versteht. Diese ist unabhängig von dem Serokonversionsstatus, allerdings muss ein negativer HIV-1-Test in den letzten 6 Monaten dokumentiert sein. AHI und EHI werden unter dem Begriff „primäre HIV-1 Infektion“ (PHI) zusammengefasst.

Ein 2009 vor allem aus wissenschaftlichen Zwecken eingeführtes Klassifizierungssystem (Fiebig 2009) unterteilt die akute HIV-1 Infektion noch genauer nach immunopathologischen Merkmalen (siehe Abbildung 1). Dabei handelt es sich vereinfacht beim Stadium I-III um die akute HIV-1 Infektion, Stadium IV-VI entsprechen eher der frühen Infektion.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen bis wenigen Wochen nach der HIV-Exposition manifestiert sich meist eine akute, grippeähnliche Erkrankung, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Patienten mit schwerer und lang persistierender Symptomatik zeigen eine schnellere Progression zu AIDS (Pedersen 1989, Keet



adaptiert nach: (Fiebig 2009 und McMichael 2010)

Abbildung 1

1993, Vanhems 1998). Die klinischen Symptome der akuten HIV-1-Infektion wurden zuerst als Mononukleose-ähnliche Erkrankung beschrieben (Cooper 1985). Die häufigsten Symptome sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Fast immer tritt Fieber zwischen 38°C und 40°C auf, das für circa 5–8 Tage besteht. Darüber hinaus tritt auch häufig ein makulopapulärer Hautausschlag auf, typischerweise 48–72 Stunden nach Fieber-Beginn. Dieser besteht dabei vor allem am Rumpf, der Halsregion und Gesicht. Weiterhin sind schmerzhafte orale Ulzerationen, Lymphadenopathie, Arthralgien, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, aseptische Meningitis und Myalgien (Kahn 1998) beschrieben worden; in seltenen Fällen kann auch eine Myokarditis, Pankreatitis oder ein Nierenversagen auftreten.

Tabelle 1: Leitsymptome der akuten HIV-1-Infektion (aus: Hecht 2002)

Symptom	Häufigkeit	Odds Ratio (95% CI)
Fieber	80 %	5,2 (2,3–11,7)
Hautausschlag	51 %	4,8 (2,4–9,8)
Orale Ulzera	37 %	3,1 (1,5–6,6)
Arthralgie	54 %	2,6 (1,3–5,1)
Pharyngitis	44 %	2,6 (1,3–5,1)
Appetitverlust	54 %	2,5 (1,2–4,8)
Gewichtsverlust > 2,5 kg	32 %	2,8 (1,3–6,0)
Allgemeine Abgeschlagenheit	68 %	2,2 (1,1–4,5)
Myalgie	49 %	2,1 (1,1–4,2)
Fieber und Hautausschlag	46 %	8,3 (3,6–19,3)

In einer Studie zeigten Fieber (80 %) und Abgeschlagenheit (68 %) die höchste Sensitivität für die klinische Diagnose, Gewichtsverlust (86 %) und orale Ulzerationen (85 %) dagegen die höchste Spezifität (Hecht 2002). Die Symptome Fieber und Hautausschlag (besonders in Kombination), gefolgt von oralen Ulzerationen und Pharyngitis, hatten den höchsten prädiktiven Wert für die Diagnose der akuten

HIV-1-Infektion. In einer anderen Studie (Daar 2001) waren Fieber, Hautausschlag, Myalgien, Arthralgien und Nachtschweiß die besten Prädiktoren. Die symptomatische Phase der akuten HIV-1-Infektion dauert 7–10 Tage, selten länger als 14 Tage. Die unspezifische Natur der Symptome unterstreicht die Bedeutung einer detaillierten Risikoanamnese.

Diagnostik

Obwohl eine akute HIV-1-Infektion aufgrund der Symptome und entsprechender Anamnese vermutet werden kann, ist die Labordiagnostik unerlässlich. Diese basiert auf dem Nachweis der HIV-1-Replikation, da diese früher als HIV-1-Antikörper zu finden ist. Verschiedene Tests stehen für die Diagnose zur Verfügung, die sensitivsten basieren auf dem Nachweis von HIV-1-RNA im Plasma.

In der oben bereits zitierten Studie von Hecht (2002) zeigten alle getesteten Nachweisverfahren für HIV-1-RNA (branched chain DNA, PCR und GenProbe) eine Sensitivität von 100 %, erbrachten aber in 2–5 % falsch positive Ergebnisse. Diese falsch positiven Testergebnisse liegen meistens unter 2.000 Kopien HIV-1-RNA/ml und somit weit unterhalb der hohen Werte, die normalerweise während der akuten HIV-1-Infektion auftreten (in eigenen Studien im Durchschnitt 13×10^6 Kopien HIV-1-RNA/ml, mit einer Spannbreite von $0,25$ – $95,5 \times 10^6$ Kopien HIV-1-RNA/ml). Die wiederholte Bestimmung der HIV-1-RNA aus der gleichen Probe mit dem gleichen Test führte in allen falsch positiven Fällen zu einem negativen Testergebnis. Im Gegensatz dazu hat der Nachweis von p24-Antigenen nur eine Sensitivität von 79 %, bei einer Spezifität von 99,5–99,96 %. Die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion muss dann innerhalb der folgenden Wochen mit einem positiven HIV-1-Antikörper-Test (Serokonversion) bestätigt werden.

Derzeit sind vier verschiedene „HIV-Tests“ auf dem Markt, mit denen eine HIV-1-Infektion in der frühen Phase unterschiedlich gut diagnostiziert werden kann. Für eine korrekte Interpretation der Testergebnisse ist es dabei sehr wichtig, die unterschiedliche Sensitivität dieser Tests zu kennen: Die EIA-Tests der ersten und zweiten Generation weisen nur IgG-Antikörper nach und werden folglich erst positiv, wenn ein gewisser IgG-Antikörperspiegel erreicht ist. Drittgenerations-EIAs sind etwas sensitiver, weil sie auch IgM-Antikörper nachweisen können, die schon früher gebildet werden. Sie scheinen etwa drei Viertel der akuten Infektionen identifizieren zu können (Hecht 2002). Die Viertgenerations-EIA kombinieren einen p24 Antigen-EIA und einen Antikörper-EIA. Somit werden auch jene Patienten identifiziert, die zwar noch keine Antikörper, wohl aber bereits p24-Antigen gebildet haben. Dadurch wird die Zeitspanne zwischen Infektion und frühestmöglicher Diagnose zwar verkürzt (Ly 2007), allerdings öffnet sich ein zweites diagnostisches Fenster, wenn sich für eine kurze Zeit Antikörper und Antigen neutralisieren.

Während der akuten HIV-1-Infektion findet sich häufig ein deutlicher Abfall der CD4-Zellzahl, die später wieder ansteigt, meist aber nicht mehr den Ausgangswert erreicht. Im Gegensatz dazu steigt die CD8-Zellzahl zunächst an, was in einer CD4/CD8-Ratio von unter 1 resultieren kann. Klinisch ist die infektiöse Mononukleose („Pfeiffersches Drüsenfieber“) die wichtigste Differentialdiagnose der akuten HIV-Infektion. Hepatitis, Influenza, Toxoplasmose, Lues und Medikamenten-Nebenwirkungen kommen ebenso in Frage.

Zusammenfassend besteht die wichtigste Aufgabe bei der Diagnose der akuten HIV-1-Infektion darin, diese überhaupt als Differentialdiagnose zu berücksichtigen. Der klinische Verdacht erfordert dann lediglich einen HIV-1-Antikörper-Test und möglicherweise die wiederholte Bestimmung der HIV-1-Viruslast, wie in Abbildung 1 dargestellt.

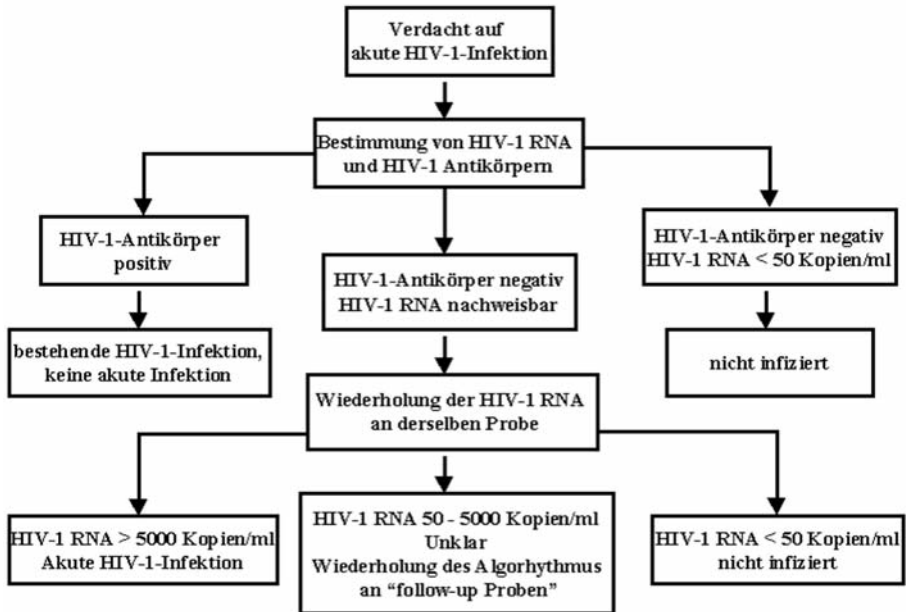


Abbildung 2

Immunologische und virologische Ereignisse

Während der akuten HIV-1-Infektion findet eine außerordentlich starke Virusvermehrung statt. Ohne die zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachweisbare adaptive Immunantwort erreicht die Viruslast oft mehr als 100 Millionen Kopien HIV-1-RNA/ml. Es wird angenommen, dass während dieser Zeit wichtige pathogene Prozesse stattfinden. Dazu gehören die Aussaat der Viren in verschiedene Gewebe und die Zerstörung von CD4-T-Lymphozyten vor allem in Lymphgewebe und im lymphatischen Gewebe des Magen-Darm Trakts. Während der akuten HIV-1-Infektion fällt die CD4-Zellzahl deutlich ab. Gelegentlich werden sogar Werte beobachtet, die bereits zu diesem Zeitpunkt opportunistische Infektionen ermöglichen (Gupta 1993, Vento 1993). Obwohl die CD4-Zellzahl nach der Primärinfektion wieder ansteigt, erreicht sie ohne ART nur selten wieder die Ausgangswerte. Die sehr hohe HIV-1-Virämie ist meist nur von kurzer Dauer, was darauf hindeutet, dass sie durch eine Immunantwort oder einen Verlust der Zellen, die eine Virusreplikation erlauben, kontrolliert wird. In den folgenden Wochen fällt die Virämie um einige Logstufen ab, bis ein viraler Setpoint erreicht wird. Die Höhe dieses Setpoints ist ein starker Prädiktor für die spätere Krankheitsprogression (Mellors 1996+2007).

Im Unterschied zur Hepatitis B oder C ist die akute HIV-1-Infektion mit einer dramatischen Zytokinkaskade assoziiert. Bereits nach sieben Tagen kommt es zum rapiden Anstieg von Zytokinen der angeborenen Immunantwort mit folgender Hochregulierung von vielen anderen Zytokinen bei steigender Viruslast. Es ist anzunehmen, dass diese Zytokine, auch wenn sie teilweise zur Kontrolle der Infektion dienen, zum großen Teil auch zur Immunpathogenese beitragen (Stacey 2009). So konnte gezeigt werden, dass zytotoxische NK (*natural killer*)-Zellen während dieser Phase aktiviert sind und expandieren (Alter 2007). Obwohl während der akuten Phase nur selten gegen HIV gerichtete neutralisierende Antikörper gefunden werden, ist eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität nachzuweisen (Chung 2011),

deren Rolle aber noch nicht erforscht ist. Darüberhinaus scheinen Marker auf CD4-Zellen in der akuten Infektion mit der Breite der neutralisierenden Immunantwort, die sich über die Jahre entwickelt, zusammenzuhängen (Mikell 2011). Dies spricht für eine wichtige Rolle der CD4-Zellen in der bislang nur wenig erforschten adaptiven Immunantwort gegen HIV.

Verschiedene Faktoren können die HIV-1-Replikation in der akuten Phase und somit auch den frühen viralen Setpoint beeinflussen. Hierzu gehört nicht nur die Replikationsfähigkeit („Viral Fitness“) des infizierenden Virus (Troyer 2009), sondern auch genetische Faktoren und die verschiedenen Arme der Immunantwort.

Die HIV-1-spezifische zelluläre Immunantwort nimmt eine Schlüsselstellung in der Kontrolle der HIV-Replikation ein: So steht der initiale Abfall der Virämie in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Erscheinen HIV-1-spezifischer CD8-T-Zellen (Koup 1994, Borrow 1994). Diese können HIV-1-infizierte Zellen direkt durch MHC-Klasse I-restringierte Zytolyse eliminieren oder indirekt durch die Produktion von Zytokinen, Chemokinen oder anderen löslichen Faktoren begrenzen (Yang 1997). Ein weiterer Hinweis auf die antivirale Aktivität HIV-1-spezifischer zytotoxischer T-Lymphozyten (CTL) während der akuten HIV-1-Infektion ist die rasche Selektion viraler Spezies mit Mutationen der CTL-Epitope. Diese unter Selektionsdruck entstehenden Spezies können schon wenige Wochen nach HIV-1- und SIV-Infektion in Menschen nachgewiesen werden (Price 1997); einige der CTL-Mutationen haben zudem einen starken Einfluss auf die virale Fitness. Dabei scheinen besonders die ersten CD8-T-Zellantworten aus der akuten HIV-1-Infektion eine Rolle zu spielen – Patienten mit einer starken CTL-Antwort während der akuten HIV-1-Infektion haben einen signifikant niedrigeren frühen viralen Setpoint (Streeck 2009). CD8-T-Zellantworten, die zu einem späteren Zeitpunkt während der chronischen HIV-Infektion aufkommen, scheinen weniger wichtig zu sein (Frahm 2004). Interessanterweise konnte eine Studie mit Peptiden, die genau der Sequenz des Virus in dem jeweiligen Patienten entsprachen (so genannte autologe HIV-1-Peptide), zeigen, dass wahrscheinlich weit mehr Immunantworten zur initialen Kontrolle der Infektion beitragen (Goonetilleke 2009). Viele dieser frühen CTL-Antworten sind durch HLA-Klasse I-Allele restringiert, die sich günstig auf den weiteren Verlauf der Infektion auswirken, wie zum Beispiel HLA B57 oder HLA B27 (Altfeld 2006). Diese immunodominanten protektiven Immunantworten sind gegen Epitope gerichtet, die nicht weit verstreut über das HIV-1-Genom liegen, sondern in Clustern in einer definierten Region von p24 Gag auftreten (Streeck 2007), einer Region, die wichtig für die Stabilität des HIV-Kapsids zu sein scheint (Schneidewind 2007). Dass besonders die frühen CD8-T-Zellantworten effektiv in der Kontrolle der HIV-Replikation sind, kann an der Präsenz antigen-spezifischer CD4-T-Zellen liegen, die jedoch bevorzugt durch HIV infiziert werden und dadurch früh verloren gehen (Douek 2002).

Allerdings wurde kürzlich gezeigt, dass in Patienten, die in der chronischen Phase HIV kontrollieren können, eine HIV-spezifische CD4 T-Zellantwort schon in der akuten Phase expandiert, die einen direkten Einfluss auf die virale Replikation zu haben scheint (Soghoian 2012). Über die Rolle der zytolytischen CD4 T-Zellen ist wenig bekannt; es ist möglich, dass diese Zellen die HIV-Infektion in Makrophagen kontrollieren, während CD8 T-Zellen HIV in CD4-Zellen inhibiert. Jedoch wurde auch früh nach der akuten HIV-Infektion ein Verlust verschiedener Zellfunktionen beobachtet (Rosenberg 1997, Lichterfeld 2004). Diese Einschränkung und der Verlust der HIV-1-spezifischen CD4-T-Zellfunktion während der akuten Infektion können schließlich zu einer funktionellen Einschränkung der HIV-1-spezifischen CD8-T-Zellen führen (Lichterfeld 2004).

Die Rolle der CD4-Zellen für eine effektive HIV-spezifische CD8-T-Zellantwort ist nur unzureichend verstanden. Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass eine HIV-spe-

zifische IL21-Sezernierung der CD4-Zellen die Effektivität der CD8-Zellantworten steigern kann (Chevalier 2010). Überdies zeigen Studien aus dem LCMV-Maus-Modell, dass für Entwicklung und Erhalt einer langlebigen CD8-Gedächtniszellantwort die Präsenz von CD4-T-Helferzellen bereits während der ersten Stunden der Generation neuer CD8-T-Zellantworten notwendig ist (Janssen 2003, Williams 2006). Bisher ist jedoch nicht genau bekannt, welche Signale der CD4-T-Zellen für den Erhalt HIV-spezifischer CD8-T-Zellen notwendig sind. Die im Verlauf nachlassende Funktionalität und Effektivität der CD8-T-Zellen steht zu einem gewissen Grad in einem direkten Zusammenhang mit der Höhe der Viruslast.

Im LCMV-Mausmodell konnte auch gezeigt werden, dass CD8-T-Zellen im Verlauf nach und nach verschiedene wichtige Funktionen einbüßen. Zuerst geht die Fähigkeit verloren, Interleukin-2 zu produzieren, gefolgt von der Fähigkeit zu proliferieren und der zytotoxischen Aktivität. Gleichzeitig scheint die Sensitivität für eine fas-induzierte Zellapoptose anzusteigen (Wherry 2004). Dieser graduell ablaufende Funktionsverlust konnte in indirekte Korrelation mit der Expression inhibitorischer Rezeptoren gesetzt werden, wie zum Beispiel programmed death-1 (PD-1) (Day 2006, Trautman 2006), das auf den HIV-spezifischen CD8-T-Zellen heraufreguliert ist. Die Bedeutung der Identifikation solcher Rezeptoren mag in der Erforschung möglicher Immuntherapien liegen, die zum Beispiel über eine Blockade dieser Rezeptoren das körpereigene Immunsystem gegen HIV reaktivieren.

Neben der Immunantwort des Wirts spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle, und zwar sowohl für Suszeptibilität und Resistenz gegen die HIV-1-Infektion als auch für die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression. Der bedeutendste dieser Faktoren ist eine Deletion am Gen des wichtigsten Korezeptors für den Eintritt von HIV-1 in die CD4-T-Zelle, dem CCR5-Chemokin-Rezeptor (siehe Kapitel Grundlagen und im ART-Kapitel den Abschnitt Korezeptorantagonisten).

Neben Mutationen an Chemokin-Rezeptor-Genen wurden mehrere HLA-Klasse I-Allele sowohl mit niedrigeren viralen Setpoints als auch mit langsamerer Krankheitsprogression assoziiert, wie z. B. HLA B27 und B57 (O'Brien 1997, Kaslow 1996). Patienten, die diese Allele exprimieren, haben eine starke antivirale CTL-Immunantwort gegen eine bestimmte Region in p24 Gag und können wahrscheinlich dadurch die virale Replikation besser als andere kontrollieren (Altfeld 2006, Streeck 2007). Im Gegensatz dazu zeigen Patienten, die eine bestimmte Isoform von HLA B35 exprimieren (HLA B35px oder HLA B3502/HLA B3503), einen erheblich schnelleren Krankheitsverlauf. Die Ursache für diesen Unterschied ist bisher nicht geklärt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bestimmte *killer-immunoglobulin-like* Rezeptoren (kurz: KIR), die vornehmlich auf NK-Zellen, aber auch auf T-Zellen exprimiert werden, in Kombination mit einer Gruppe von HLA-B-Allelen (Bw4-80I) ebenfalls einen signifikant langsameren Progressionsverlauf haben (Martin 2002, Martin 2007), was auf eine Rolle der NK-Zellen in der HIV-Immunpathogenese hindeuten kann. In der Tat können NK-Zellen HIV-infizierte Zellen erkennen und dadurch entscheidend die virale Replikation beeinflussen (Alter 2007). So wurde kürzlich gezeigt, dass sich HIV unter dem Druck dieser Immunantwort anpasst und stellenweise mutiert (Alter 2011).

Diese Daten legen somit nahe, dass genetische Wirtsfaktoren die klinische Manifestation der akuten HIV-1-Infektion beeinflussen können. Wirtsfaktoren sind damit wichtige Determinanten für den späteren viralen Setpoint und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression.

Therapie

Die möglichen Ziele einer antiretroviralen Behandlung der akuten HIV-1-Infektion sind: die symptomatische Phase zu verkürzen und zu mildern, die Anzahl infizierter Zellen zu verringern, HIV-1-spezifische Immunantworten zu erhalten und möglicherweise langfristig den viralen Setpoint zu erniedrigen. Mehrere Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass die Behandlung der akuten HIV-1-Infektion eine langfristige Virussuppression erlaubt, die HIV-1-spezifischen T-Helferzell-Antworten erhält bzw. sogar stärkt und letztlich eine sehr homogene Viruspopulation konserviert. Die klinische Relevanz dieser Effekte ist allerdings weiterhin unklar.

Pilotstudien an Patienten, die während der akuten HIV-1-Infektion behandelt wurden und anschließend strukturierte Therapiepausen unternahmen, zeigen, dass die meisten Patienten zumindest eine temporäre Kontrolle der Virusreplikation erreichen (Rosenberg 2000, Vogel 2006). Allerdings kommt es meist im weiteren Verlauf zu einem Wiederanstieg der Viruslast (Markowitz 1999, Kaufmann 2004). In einer prospektiven Studie von Patienten, die sich noch während der akuten Infektion für (n=12) oder gegen (n=8) eine 24-wöchige ART entschieden hatten, war die Viruslast 24 Wochen nach Therapieende zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Streck 2006).

Im Gegensatz dazu stehen die Resultate einer retrospektiven Studie, in der 337 unbehandelte mit 58 behandelten Patienten verglichen wurden. Letztere hatten entweder (n=13) noch in der akuten Infektionsphase oder während der ersten 6 Monate nach Infektion (n=45) mit einer ART begonnen. In dieser Studie hatte die frühe Behandlungsgruppe nach 24 Wochen höhere CD4-Zellzahlen und eine geringere Viruslast, einige Patienten auch noch nach 72 Wochen (Hecht 2006). Beide Studien haben Schwächen. In der ersten prospektiven und nicht-randomisierten Studie war die Teilnehmerzahl klein, in der großen, retrospektiven Studie waren Behandlungsdauer und Regime sehr variabel (Kinloch-de Loes 2006). Eine weitere Studie zeigte kürzlich ebenfalls einen Vorteil für eine Therapie während der akuten HIV Infektion (Grijsen 2011). Allerdings wurde auch hier den Patienten die Entscheidung für oder gegen eine Therapie freigestellt. Da die Schwere der Symptomatik stark von der Viruslast abhängt, beantwortet daher auch diese Studie nicht die Frage, ob eine Therapie in den ersten Wochen der akuten Infektion sinnvoll ist.

Es ist daher eine randomisierte Studie notwendig, um den Nutzen einer frühen ART bei akut infizierten Patienten zu klären. Angesichts der noch offenen Fragen sollten Patienten mit akuter HIV-1-Infektion in kontrollierten Studien behandelt werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Option einer First-Line-Standardtherapie angeboten und diskutiert werden. Es ist wichtig, die Patienten aufzuklären über

- die mangelnde Datenlage zum klinischen Benefit einer frühen ART
- die Risiken der antiretroviralen Therapie und Therapiepausen
- Medikamententoxizität und Resistenzentwicklung
- das akute retrovirale Syndrom während des Wiederanstiegs der Viruslast
- mögliche HIV-Übertragung/Superinfektion während Therapiepausen

Literatur

- Alter G, Martin MP, Teigen T, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. *J Exp Med* 2007, 204:3027-3036.
- Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, Fadda L, Kadie CM, Carlson JM, Oniangue-Ndza C, Martin M, Li B, Khakoo SJ, Carrington M, Allen TM, Altfeld M. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature* 2011, 476:96-100.
- Altfeld M, Kalife ET, Qi Y, et al. HLA alleles associated with delayed progression to AIDS contribute strongly to the initial CD8(+) T cell response against HIV-1. *PLoS Med* 2006, 3:e403.
- Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, et al. Influence of HLA-B*57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS*. 2003, 17:2581-91.
- Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1994, 68:6103-6110.
- Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007, 195:951-959.
- Chung AW, Navis M, Isitman G, et al. Activation of NK Cells by ADCC Responses During Early HIV Infection. *Viral Immunol* 2011, 24:171-5.
- Chevalier MF, Jülg B, Pyo A, et al. HIV-1-specific interleukin-21+ CD4+ T cell responses contribute to durable viral control through the modulation of HIV-specific CD8+ T cell function. *J Virol* 2011, 85:733-41.
- Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985,1:537.
- Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001,134:25-29.
- Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006, 443:350-354.
- DHHS of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002, 417:95-98.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1871-9.
- Frahm N, Korber BT, Adams CM, et al. Consistent cytotoxic-T-lymphocyte targeting of immunodominant regions in human immunodeficiency virus across multiple ethnicities. *J Virol* 2004, 78:2187-2200.
- Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, Ferrari G, et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med*.2009, 206:1253-72.
- Gray C, Mlotshwa M, Riou C, et al. Human immunodeficiency virus-specific gamma interferon enzyme-linked immunospot assay responses targeting specific regions of the proteome during primary subtype c infection are poor predictors of the course of viremia and set point. *J Virol* 2009, 83:470-478.
- Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993,328:288-289.
- Grijns M, Steingrover R, Wit F, et al. An RCT comparing no treatment with 24 or 60 weeks of temporary ART during primary HIV infection. Abstract 161, 18th CROI 2011, Boston.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002,16:1119-1129.
- Hecht FM, Wang L, Collier A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Inf Dis* 2006, 194:725-33.
- Janssen EM, Lemmens EE, Wolfe T, et al. CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes. *Nature* 2003, 421:852-856.
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine* 1998, 339:33-39.
- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996, 2:405-411.
- Kaufmann DE, Lichtenfeld M, Altfeld M, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *Plos Med* 2004, 1:e36.
- Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993,7:51-57.
- Kinloch-de Loes S. Treatment of acute HIV-1 infection: Is it coming of age? *JID* 2006, 194:721-4.
- Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994,68:4650-4655.
- Lichtenfeld M, Kaufmann DE, Yu XG, et al. Loss of HIV-1-specific CD8+ T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4+ T cells. *J Exp Med* 2004, 200:701-12.
- Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? *J Virol Methods* 2007, 143:86-94.
- Markowitz M, Vesanan M, Tenner-Racz K, et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis* 1999,179:527-537.
- Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet* 2007, 39:733-740.
- McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:11-23.

- Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet* 2002, 31:429-434.
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Int Med* 1995,122:573-9.
- Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA* 2007, 297:2349-2350.
- Mikell I, Sather DN, Kalams SA, Altfeld M, Alter G, Stamatatos L. Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1. *PLoS Pathog* 2011, 7:e1001251.
- O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001,7:379-381.
- Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989,299:154-157.
- Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997,94:1890-1895.
- Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000,407:523-526.
- Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997,278:1447-1450.
- Schneidewind A, Brockman MA, Yang R, et al. Escape from the dominant HLA-B27-restricted cytotoxic T-lymphocyte response in Gag is associated with a dramatic reduction in HIV type 1 replication. *J Virol* 2007, 81:12382-12393.
- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009, 83:3719-33.
- Streeck H, Jessen J, Alter G, et al. Immunological and virological impact of HAART initiated during acute HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2006, 194:734-739.
- Streeck H, Lichterfeld M, Alter G, et al. Recognition of a defined region within p24 gag by CD8+ T cells during primary HIV type 1 infection in individuals expressing protective HLA class I alleles. *J Virol* 2007, 81:7725-7731.
- Streeck H, Jolin JS, Qi Y, et al. *J Virol*. 2009, 83:7641-8.
- Soghoian DZ, Jessen H, Flanders M, et al. HIV-Specific Cytolytic CD4 T Cell Responses During Acute HIV Infection Predict Disease Outcome. *Sci Transl Med* 2012, 4:123ra25.
- Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006, 12:1198-1202.
- Troyer RM, McNevin J, Liu Y, et al. Variable fitness impact of HIV-1 escape mutations to cytotoxic T lymphocyte (CTL) response. *PLoS Pathog* 2009, 5:e1000365.
- Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, et al. Severity and prognosis of acute hiv type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Inf Dis* 1998, 26:323-9.
- Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. 1993. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 342:24-5
- Vogel M, Lichterfeld M, Kaufmann DE. Structured treatment interruptions following immediate initiation of HAART in eight patients with acute HIV-1 seroconversion. *Eur J Med Res* 2006, 11:273-8.
- Wherry EJ, Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. *J Virol* 2004, 78:5535-5545.
- Williams MA, Tyznik AJ, Bevan MJ. IL-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8+ memory T cells. *Nature* 2006, 441:890-3.
- Yang OO, Kalams SA, Trocha A, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. *J Virol* 1997, 71:3120-8.

TEIL 2

Antiretrovirale Therapie (ART)

6. ART 2012

6.1. Historie

CHRISTIAN HOFFMANN

Wohl kaum ein Gebiet der Medizin hat eine ähnlich stürmische Entwicklung erlebt wie die antiretrovirale Therapie. Allerdings ist auch kaum ein Gebiet derart schnellen Moden und kurzlebigen Trends unterworfen. Wer die letzten 25 Jahre verfolgt hat, durchlebte ein Wechselbad der Gefühle:

Nach der Ohnmacht der Anfangszeit, den Hoffnungen und bescheidenen Erfolgen mit Monotherapien Ende der 80er Jahre (Volberding 1990, Fischl 1990) stürzten spätestens die Ergebnisse der Concorde-Studie (Concorde 1994) Patienten und Behandler in eine mehrjährige Depression. AZT, im März 1987 mit großen Erwartungen eingeführt, blieb, so schien es, weitgehend wirkungslos – zumindest als Monotherapie und bei frühem Einsatz. Auch die bis 1994 hinzu gekommenen Nukleosidanaloga DDC, DDI und D4T führten nicht weiter. Mangels Optionen wurde Jahre über die Fragen debattiert, ob, wann und in welcher Dosis welches Nukleosidanalogen eingesetzt werden sollte. „Soll man sich nachts den Wecker für die fünfte AZT-Dosis stellen?“, war so eine Frage.

Viele Patienten, die sich in den 80er Jahren infiziert hatten, begannen zu sterben. Hospize wurden errichtet, AIDS-Hilfen und ambulante Pflegedienste etabliert. Man begann sich einzurichten mit AIDS und Tod. Sicher, es gab Fortschritte in der AIDS-Behandlung – Cotrimoxazol, Pentamidin, Ganciclovir, Foscarnet und Fluconazol retteten so manchem Patienten wenigstens kurzfristig das Leben, doch noch immer bestimmte Aussichtslosigkeit das Bild. Von der düsteren, fast depressiven Stimmung auf der Berliner Welt-AIDS-Konferenz im Juni 1993 redet mancher Teilnehmer noch heute. Zwischen 1989 und 1994 änderte sich nur wenig.

Die Ergebnisse der europäisch-australischen DELTA-Studie (Delta 1996) und der amerikanischen ACTG 175-Studie (Hammer 1996) ließen im September 1995 aufhören. Zwei Nukleosidanaloga waren effektiver als eines. Die Unterschiede bei den klinischen Endpunkten AIDS und Tod waren signifikant. Beide Studien machten auch klar, dass es auch darauf ankam, gleich mit zwei Nukleosidanaloga anzufangen, statt sie nacheinander zu verpulvern.

Sicher war dies noch nicht der Durchbruch, aber nun liefen seit Monaten die ersten Studien mit Proteaseinhibitoren (PIs), einer neuen Wirkstoffklasse. Die PIs waren im Wissen um die Molekülstruktur von HIV und Protease designt worden – ihr klinischer Wert war unklar. Vorläufige Daten, vermischt mit Gerüchten, machten die Runde. Patienten und Behandler warteten voller Ungeduld. Ein Wettlauf zwischen den Firmen Abbott, Roche und MSD begann im Herbst 1995. Die Zulassungsstudien zu Ritonavir, Saquinavir und Indinavir wurden unter großem Aufwand durchgeführt. Studien-Monitore „wohnten“ wochenlang in den Prüfzentren, bis in die Nacht mussten Studienordner auf Vordermann gebracht, Tausende von Queries beantwortet werden. All diese Anstrengungen führten dazu, dass zwischen Dezember 1995 und März 1996 in beschleunigten Zulassungsverfahren alle drei PIs für die HIV-Therapie zugelassen wurden.

Vielen Behandlern (auch dem Autor) war allerdings nicht klar, was in diesen Monaten wirklich geschah. Zwar hatten sich die AIDS-Raten in vielen Zentren zwischen 1992 und 1996 schon halbiert (Brodt 1997), doch noch immer war AIDS allgegenwärtig, starben viele Patienten. Es blieben Zweifel. Zu oft hatten zuvor vermeintliche Wundertherapien Hoffnungen geweckt. Im Januar 1996, bei den 5. Münchner AIDS-Tagen, wurden noch andere Schwerpunkte gesetzt: Palliativmedizin, Schmerz-

management, ja sogar Euthanasie war ein Thema. Hier und da ein paar Beiträge zu „neuen Ansätzen“, mehr war da nicht, verhaltener Optimismus das Maximum der Gefühle. Von Durchbruch wagt niemand zu sprechen.

Im Februar 1996, auf der 3. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) in Washington, als Bill Cameron in der Late-Breaker-Session die ersten Daten der ABT-247-Studie herunter nuschelte, stockte vielen der Atem. Im Auditorium war es mucksmäuschenstill. Elektrizität nahmen die Zuhörer zur Kenntnis, dass die bloße Hinzugabe von Ritonavir-Saft die Häufigkeit von Tod und AIDS von 38 % auf 22 % senkte (Cameron 1998). Was waren das für sensationelle Zahlen im Vergleich zu allem, was vorher publiziert worden war!

Die Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver im Juni 1996, auf der das volle Potential der PIs zutage trat, wurde zur Party. Die Medien berichteten ausführlich über die neuen „AIDS-Cocktails“ und der seltsam unwissenschaftliche und auch ein bisschen dämliche Ausdruck von der „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) begann sich zu verbreiten. David Ho, „Mann des Jahres“ im Time Magazine 1996, hatte derweil mit seinen bahnbrechenden Studien die bis dahin unverstandene Dynamik der HIV-Infektion aufgeklärt (Ho 1995, Perelson 1996). Bereits ein Jahr zuvor hatte Ho den Slogan „hit hard and early“ geprägt, und fast alle nahmen ihn nun beim Wort. Im Wissen um den hohen Virus-Turnover gab es keine „Latenzphase“ mehr – und kein Leben ohne antiretrovirale Therapie. In vielen Zentren wurde nun fast jeder Patient behandelt. Innerhalb von drei Jahren, von 1994–1997, sank der Anteil unbehandelter Patienten in Europa von 37 auf 9 %, während der Anteil der „HAART“-Patienten von 2 auf 64 % zunahm (Kirk 1998).

Es sah jetzt gut aus: „Sieg über die Seuche?“ titelte der SPIEGEL Anfang 1997. Mit dem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin war im Juni 1996 eine dritte Wirkstoffklasse eingeführt worden. Man hatte jetzt Auswahl. Die meisten Patienten schienen die Pillen gut zu vertragen. 20, 30 am Tag? Kein Problem. Wenn es doch half. Und wie es half! Die AIDS-Zahlen brachen ein. Innerhalb von vier Jahren, zwischen 1994 und 1998, sank die AIDS-Inzidenz in Europa von 30,7 auf 2,5/100 Patientenjahre – auf weniger als ein Zehntel. Einige gefürchtete opportunistische Infektionen (OI) wurden geradezu selten (Mocroft 2000). HIV-Augenärzte mussten sich neue Aufgabenfelder suchen. Noch wenige Monate zuvor geplante OI-Trials kamen mangels Patienten ins Stocken. Hospize, gerade noch mit Spendengeldern hochgezogen, mussten schließen oder sich umorientieren. Längst verloren geglaubte Patienten erholten sich, zogen aus Hospizen wieder aus, begannen sogar wieder zu arbeiten. Pflegezentren wurden geschlossen, AIDS-Stationen wurden mit anderen Patienten „fremdbelegt“.

Sicher, so mancher Patient begann Anfang 1997 über einen dicken Bauch zu klagen. Aber war das nicht ein gutes Zeichen, nach all den Jahren mit ausgemergelten Wasting-Patienten, deren Gewicht auch mit Zusatzernährung kaum zu halten gewesen war? Durch die niedrige Virämie würde eben weniger Energie verbraucht. Und die Patienten würden, weniger depressiv, ja auch endlich wieder mehr essen. So naiv dachte man. Störend war höchstens, dass die Gesichter seltsam schmal blieben und sich immer mehr Patienten über die hohen Pillenzahlen beschwerten. Im Juni 1997 veröffentlichte die FDA eine Warnung zu Diabetes mellitus unter PIs. Spätestens auf der CROI in Chicago im Februar 1998 wurde den Behandlern bewusst, dass die Medikamente wohl doch nicht so selektiv wirkten, wie man hatte glauben wollen – es reihte sich Poster an Poster, mit Bildern von Büffelnackern, Storchenbeinen und schmalen Gesichtern. Ein neuer Begriff war geboren, der fortan die antiretrovirale Therapie mit bestimmen sollte: Lipodystrophie. Auch für die ART traf offenbar die alte Mediziner-Weisheit zu: Kein Medikament, das wirkt, bleibt ohne Nebenwirkungen. Unklar blieben indes die Ursachen. Anfang 1999 vernahm man dann

aus den Niederlanden eine einleuchtende Hypothese: die „Mitochondriale Toxizität“ war geboren (Brinkman 1999). Sie ist in der HIV-Medizin ein allgegenwärtiger Terminus geworden, mit dem sich in diesem Buch ein ganzes Kapitel beschäftigt. Ein Lipodystrophie-Kapitel ist schon länger notwendig.

Die anfangs verbreitete Hoffnung auf eine mögliche Eradikation (Heilung) musste ebenfalls aufgegeben werden. Mathematische Modelle waren noch 1997 von rund drei Jahren maximaler Virussuppression ausgegangen. Nach dieser Zeit, so hatte es geheißt, wären vermutlich alle infizierten Zellen abgestorben. Seither wurde stetig nach oben korrigiert, neuere Hochrechnungen liegen bei 60–70 Jahren (Siliciano 2003). Solche Zahlenspiele sagen vor allem eines: HIV wird so schnell nicht heilbar sein. Die latenten Reservoirs werden sich nicht so ohne weiteres auswaschen lassen. Andererseits muss auch erlaubt sein, über Heilung zu reden, auch wenn sie derzeit noch utopisch scheint – wer keine Versionen hat, wird sie nie erreichen.

Realität geworden ist allerdings schon heute, was vor zehn Jahren noch utopisch schien: dass die HIV-Infektion lebenslang kontrolliert werden kann. Dies gilt auch für Patienten mit resistenten Viren. CCR5-Antagonisten und Integrasehemmer haben die Auswahl sehr bereichert. Bei fast allen Patienten ist es inzwischen wieder möglich geworden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu drücken. Die Verträglichkeit der Pioniersubstanzen Maraviroc und Raltegravir ist bislang so gut, dass man schon fast misstrauisch wird. Diese Substanzen sind dabei, die heutige antiretrovirale Therapie grundlegend zu verändern. Das Dogma der zwei Nukleosidanaloga als Rückgrat jeder Therapie könnte fallen. Viele Präparate werden aus dem Therapiealltag verschwinden. Das Ende von HIVID®, Agenerase® oder Fortovase® war der Anfang. Auch altgedienten Substanzen wie AZT, D4T, DDI, Nelfinavir oder Indinavir, ohne die die HIV-Therapie in den 90er Jahren nicht denkbar gewesen wäre, geht es gerade an den Kragen. Und werden wir in fünf Jahren Saquinavir, Fosamprenavir, Lopinavir oder auch Efavirenz noch so brauchen wie heute?

Eine normale Lebenserwartung trotz HIV-Infektion scheint heute realistisch. Wahrscheinlich werden die Patienten also über Jahrzehnte behandelt werden – eine enorme Herausforderung an Patienten und Behandler. Und an die Industrie. Die aktuell sehr komfortable Situation darf kein Anlass sein, sich zurückzulehnen: wir brauchen dringend neue Medikamente. Denn noch ist unklar, ob sich die heutigen Medikamente auch über Jahrzehnte bewähren werden. Was ist mit Herz, Nieren, Knochen und anderen Organen in einer alternden HIV-Population? Angenommen, es wird keine Heilung geben: über Jahrzehnte wird man einen langen Atem brauchen; die Auswahl muss wachsen. Dass es neue Medikamente schwer haben werden, zeigt das Beispiele Vicriviroc. Wie soll man heute zeigen, dass das eigene Medikament Vorteile bietet? Die Anforderungen an die Zulassung steigen, der Markt wird enger. Schon werden die Firmen zurückhaltender. Die Goldgräberzeiten, in denen es ein HIV-Medikament in fünf Jahren aus dem Labor auf den Markt schaffte, sind vorbei, die Pipeline leerer als noch vor drei Jahren. Neue Strategien sind gefragt.

Immer noch offen bleibt derweil auch die Frage, wann mit der Behandlung begonnen werden soll. Statt dem von David Ho Mitte der 90er geprägten Slogan „hit hard and early“ heißt es nunmehr seit Jahren „hit hard, but only when necessary“ (Harrington 2000). Das hört sich vernünftig an. Nur: Wann ist es eigentlich nötig? Ab 350 CD4-Zellen oder noch früher? Welche Rolle spielen Höhe der Viruslast, CD4-Verlauf und prozentuale Werte, Alter, Geschlecht, Wirtsfaktoren, viraler Tropismus? Was ist mit akut infizierten Patienten? Zu diesen strategischen Fragen werden hoffentlich die großen Studien der kommenden Jahre wie zum Beispiel START endlich Antworten geben. Bis dahin ist Fingerspitzengefühl gefragt.

Als HIV-Behandler tut man gut daran, offen für Neues zu sein. Wer nicht ständig sein Wissen erweitert, wird seine Patienten schnell falsch behandeln. Wer sich auf

den h"uftsteifen Terminus einer evidenzbasierten Medizin beruft, ist schnell von gestern. Die HIV-Medizin ist im Fluss. Leitlinien sind mit Erscheinung oft "uberholt, in Stein gemei"selte Gesetze gibt es nicht. Wer allerdings therapeutische Freiheit mit Beliebigkeit verwechselt, liegt ebenfalls daneben. Individualisierte Therapie hei"ft nicht beliebige Therapie. Und, man kann es nicht genug betonen: Eine schlechte Compliance ist immer auch ein Problem des Behandlers. Jeder Patient hat das Recht, zu erfahren, warum er welche Therapie nimmt oder nicht.

HIV bleibt ein gef"ahrlicher, trickreicher Gegner. Patienten und Behandler m"ussen zusammen halten. Im Folgenden steht geschrieben, wie man ihm zu Leibe r"ucken kann.

Literatur

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5.

Brodth HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81.

Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91.

Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-14.

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90.

Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147-52.

Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6.

Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. *AIDS* 1998, 12: 2031-9.

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.

Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.

Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9.

6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht

CHRISTIAN HOFFMANN

Vorbemerkungen

Derzeit (März 2012) sind 30 Einzel- oder Kombinationspräparate für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Diese Präparate stammen aus insgesamt fünf verschiedenen Wirkstoffklassen:

1. Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
3. Protease-Inhibitoren (PIs)
4. Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
5. Integrase-Inhibitoren.

Bei der Vergabe von Handelsnamen sind die amerikanische FDA und die europäische EMA leider bisweilen unterschiedlicher Meinung – Folge ist, dass sich die Handelsnamen zum Teil von Land zu Land unterscheiden. Überdies gelten die Herstellerrechte zum Teil nicht weltweit. So wird der NNRTI Efavirenz in Deutschland von der Firma BMS unter dem Handelsnamen Sustiva® vertrieben, in Österreich von MSD als Stocrin®. Die Situation wird noch unübersichtlicher werden, wenn schon in naher Zukunft diverse Generika auf den Markt kommen werden – nun enden die Patentrechte auch von echten Blockbuster-Präparaten wie Efavirenz, Nevirapin oder 3TC.

Zu beachten sind auch die unterschiedlich weit definierten Indikationsgebiete. So sind einige Präparate ausdrücklich nicht für die Ersttherapie zugelassen: die Entry-Inhibitoren, der PI Tipliranavir und der NNRTI Etravirin, aber auch das Kombinationspräparat Atripla®. Der neue NNRTI Rilpivirin darf dagegen nicht bei hochvirämischen Patienten verschrieben werden. Für Schwangere und Kinder gelten weitere Beschränkungen, siehe dazu die entsprechenden Kapitel. Zahlreiche Dosierungsvorschriften sind zu beachten, sei es aufgrund von Interaktionen oder auch aufgrund einer Niereninsuffizienz. Weitere Details finden sich zudem in dem Kapitel „Medikamente“ am Ende dieses Buches.

Angesichts des auch in der HIV-Medizin spürbaren Kostendrucks ist man als Behandler gut beraten, sich an die speziellen Indikationsgebiete der Präparate zu halten. Vor dem Hintergrund der großen Auswahl ist dies meistens, aber eben auch nicht immer möglich. Man sollte in jeden Fall begründen können, warum man ein Medikament außerhalb seines Indikationsgebietes eingesetzt hat. Der Grund sollte auch möglichst gut dokumentiert werden, damit späteren Regressforderungen der Krankenkassen rasch der Wind aus den Segeln genommen wird.

In diesem Kapitel werden die nach Wirkstoffklassen geordneten Einzelsubstanzen mit ihren spezifischen Vorzügen und Problemen diskutiert. Für die Diskussion gängiger Primärtherapien sei auf das Kapitel „Mit welcher ART anfangen?“ verwiesen. Weitere Kapitel sind der Umstellung der ART sowie Therapiepausen gewidmet. Salvage-Strategien werden ebenso wie neue, experimentelle Substanzen in gesonderten Kapiteln besprochen.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die derzeit verfügbaren Präparate. In ihr sind als Orientierung auch die jährlichen Therapiekosten enthalten.

Tabelle 2.1: Antiretrovirale Medikamente, Übersicht

Handelsname	Abk.	Substanzname	Hersteller	Euro/Jahr
Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)				
Emtriva®	FTC	Emtricitabin	Gilead	3.673
Epivir®	3TC	Lamivudin	ViiV	3.625
Retrovir®	AZT	Zidovudin	ViiV	4.513
Videx®	DDI	Didanosin	BMS	3.213
Viread®	TDF	Tenofovir	Gilead	6.435
Zerit®	D4T	Stavudin	BMS	3.535
Ziagen®	ABC	Abacavir	ViiV	5.377
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)				
Edurant®	RPV	Rilpivirin	Janssen-Cilag	5.636
Intelence®	ETV	Etravirin	Janssen-Cilag	7.710
Rescriptor®	DLV	Delavirdin	ViiV	als Import
Sustiva® (Stocrin®)	EFV	Efavirenz	BMS/MSD	5.135
Viramune®	NVP	Nevirapin	Boehringer	5.385
Protease-Inhibitoren (PIs)				
Aptivus®	TPV	Tipranavir	Boehringer	14.593
Crixivan®	IDV	Indinavir	MSD	4.494
Invirase®	SQV	Saquinavir	Roche	9.336
Kaletra®	LPV	Lopinavir/Ritonavir	Abbott	10.475
Norvir® (als Booster)*	RTV	Ritonavir	Abbott	772
Prezista®	DRV	Darunavir	Janssen-Cilag	11.160
Reyataz®	ATV	Atazanavir	BMS	10.868
Telzir® (Lexiva®)	FPV	Fosamprenavir	ViiV	9.396
Viracept®	NFV	Nelfinavir	Roche/ViiV	6.881
Entryinhibitoren				
Celsentri® (Selzentry®)	MVC	Maraviroc	Pfizer	13.049
Fuzeon®	T-20	Enfuvirtide	Roche	28.582
Integraseinhibitoren				
Isentress®	RAL	Raltegravir	MSD	10.742
Kombinationspräparate				
Atripla®	ATP	TDF+FTC+EFV	Gilead+BMS+MSD	15.085
Combivir®	CBV	AZT+3TC	ViiV	8.123
Eviplera® (Complera®)		TDF+FTC+RPV	Gilead (+Janssen)	15.473
Kivexa® (Epzicom®)	KVX	3TC+ABC	ViiV	8.987
Trizivir®	TZV	AZT+3TC+ABC	ViiV	14.481
Truvada®	TVD	TDF+FTC	Gilead	9.965

Therapiekosten in Deutschland laut den Monatspackungen aus der Roten Liste, Stand März 2012. Handelsnamen außerhalb Deutschlands in Klammern. Angaben der PIs inklusive der Ritonavir-Boosterung (1-400 mg Norvir®). *für 100 mg täglich

Kosten

Antiretrovirale Medikamente sind teuer. Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, liegen die Kosten gängiger Dreifachtherapien zwischen 14.000 und 21.000 Euro pro Jahr. Beachtliche Unterschiede bestehen selbst innerhalb der Wirkstoffklassen. So ist der PI Tipranavir rund viermal teurer als Indinavir, der NRTI Tenofovir doppelt so teuer wie DDI. Selbst bei den in den Leitlinien empfohlenen Primär-Therapien bestehen große Unterschiede: PIs sind meist fast doppelt so teuer wie NNRTIs. So liegen die

Jahres-Therapiekosten von Kivexa® plus Sustiva® um mehr als 7.000 Euro niedriger als für Truvada® plus Prezista® oder auch Truvada® plus Isentress®. Für eine Salvagetherapie multiresistenter Viren kommen jährlich mitunter 40.000 Euro und mehr zusammen. Auch wenn die Kosten (noch) nicht die Therapieentscheidung beeinflussen sollten und Deutschland ein vergleichsweise kleiner Markt ist: Es ist wichtig, als Behandler ein Kostenbewusstsein für die Präparate zu haben.

Die Preispolitik der Industrie ist dabei schwer durchschaubar. Warum einige direkt konkurrierende Präparate fast auf den Cent genau gleich viel kosten, sich andere Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse dagegen gleich um das Mehrfache unterscheiden, ist durch Entwicklungskosten allein jedenfalls nicht begründbar. Und warum kosten die verfügbaren Dosen von Maraviroc (150 mg und 300 mg) genau gleich viel, Videx® 250 mg jedoch 850 Euro im Jahr mehr (!) als Videx® 400 mg? Auch Kombinationspräparate sind mal billiger (Atripla®), mal um einiges teurer (Trizivir®) als die Einzelsubstanzen. Keine Frage: es wird viel Geld mit ART verdient. Der Markt ist umkämpft, Monopole werden genutzt.

Bei dieser Kostendiskussion dürfen zwei Aspekte nicht vergessen werden: Erstens die enormen Entwicklungskosten neuer Medikamente, die teilweise auf eine Milliarde Dollar und mehr geschätzt werden. Die meisten Substanzen schaffen es ohnehin nie auf den Markt. Selbst eine zugelassene Substanz wie T-20 wird die Entwicklungskosten, die laut Angaben von Roche allein 600 Millionen Dollar verschlangen, kaum je wieder einspielen. Zweitens gibt es kaum eine effektivere Therapie als die antiretrovirale. US-Schätzungen gehen von Kosten zwischen \$ 13.000 und \$ 23.000 pro gewonnenem QUALY-Jahr aus (quality-adjusted year of life; Freedberg 2001). Das ist vergleichsweise billig. Behandlungen von AIDS, Krankenhaus- und Pflegekosten können durch ART eingespart werden. In der Hannoveraner Kohorte sanken die jährlichen Gesamtkosten pro Patient in den Jahren 1997-2001 von 35.865 auf 24.482 Euro (Stoll 2002). Die Patienten bleiben arbeitsfähig, so dass volkswirtschaftlich sogar Kosten reduziert werden (Sendi 1999).

Unterm Strich bleibt jedoch die Tatsache: ART ist teuer. Es ist Patienten deshalb zuzumuten, Vorräte und Packungen aufzubrauchen, wenn nur aus Gründen der Pillenreduktion oder aus Sorge vor Langzeittoxizitäten umgestellt werden soll. Privatpatienten merken sie sowieso selbst, aber auch Kassenpatienten können auf die Kosten der Medikamente aufmerksam gemacht werden – nicht um Schuldgefühle zu verursachen und ihnen die Unzulänglichkeiten des Gesundheitssystems aufzubürden, sondern um ein Bewusstsein für den Wert dieser Therapie zu schaffen.

Es sollten am Anfang und auch bei einer Umstellung nur Monats-Packungen verschrieben werden. Nur so wird vermieden, dass man bei Unverträglichkeiten oder mangelnder Wirksamkeit auf Pillenbergen sitzen bleibt. Erst wenn die ART vertragen wird und konstant wirkt, kann man auf die von vielen Firmen angebotenen Dreimonatspackungen zurück greifen. Größere Mengen als für drei Monate sollten nicht verschrieben werden.

Es wird sicherlich in Zukunft immer wichtiger, sich kontinuierlich über die Kosten der ART zu informieren. Die erste Patente einiger NRTIs sind wie erwähnt bereits ausgelaufen, auch Efavirenz und Nevirapin werden bald folgen. Firmen werden nicht zögern, diese Substanzen als Generika herzustellen. Beachtliche Einsparungen von bis zu 32 % werden möglich sein (Stoll 2011). Man darf gespannt sein, welchen Einfluss die dann sehr unterschiedlichen Preisgefüge und der mögliche Druck der Krankenkassen auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte nehmen werden.

Nukleosidanaloga (NRTIs)

Wirkungsweise

Die Nukleosidanaloga („Nukes“) werden auch als Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) bezeichnet. Ihr Ansatzpunkt ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate oder „falsche Bausteine“ konkurrieren sie mit physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül (Ribose) unterscheiden. Der Einbau der Nukleosidanaloga induziert den Abbruch der DNS-Kette, da keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können. Nukleosidanaloga sind „Pro-Drugs“, d.h. sie werden von der Zelle unverändert aufgenommen und erst wirksam durch eine intrazelluläre Phosphorylierung, bei der ihnen schrittweise drei Phosphatreste angehängt werden. Wirksam sind sie erst als Triphosphatderivate.

Nukleosidanaloga waren die ersten Medikamente in der HIV-Therapie. Mit ihnen bestehen die meisten Erfahrungen – AZT wurde bereits 1987 zugelassen. Sie sind einfach einzunehmen, bei den meisten reicht die einmal tägliche Einnahme. Die Verträglichkeit ist anfangs recht gut. Häufige Beschwerden in den ersten Wochen sind allerdings Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Probleme, die von leichtem Völlegefühl bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen sehr variieren. Die gastrointestinalen Beschwerden sind symptomatisch behandelbar (siehe Kapitel *Management von Nebenwirkungen*).

Nukleosidanaloga können allerdings ein breites Spektrum von Langzeitnebenwirkungen verursachen, das von Myelotoxizität, Laktatazidosen, Polyneuropathie bis hin zu Pankreatitiden reicht. Auch viele metabolische Störungen und insbesondere die Lipoatrophie werden durch Nukleosidanaloga verursacht (Galli 2002, Mallal 2002). Viele Nebenwirkungen sind wohl über eine mitochondriale Toxizität zu erklären, die 1999 erstmals beschrieben wurde (Brinkman 1999). Auch Mitochondrien benötigen Nukleoside. Der Stoffwechsel dieser wichtigen Zellorganellen wird durch den Einbau falscher Nukleoside ebenfalls gestört, die Mitochondrien degenerieren. Die mitochondriale Toxizität der Nukleosidanaloga ist allerdings unterschiedlich stark (siehe Kapitel *Mitochondriale Toxizität*). Substanzen wie D4T oder DDI, deren toxisches Potential höher ist als das von ABC oder 3TC, spielen heute in der HIV-Therapie keine Rolle mehr, DDC ist gar ganz verschwunden.

Nukleosidanaloga werden überwiegend renal eliminiert und interagieren nicht mit Medikamenten, die durch hepatische Enzymsysteme metabolisiert werden. Das Interaktionspotential ist daher gering. Allerdings kann zum Beispiel Ribavirin die intrazelluläre Phosphorylierung von AZT oder D4T senken (Piscitelli 2001). Bei niereninsuffizienten Patienten müssen im Gegensatz zu den PIs und NNRTIs die Dosen angepasst werden.

AZT und D4T sind Thymidin-Analoga, FTC und 3TC Cytidin-Analoga. Kombinationen von AZT plus D4T oder FTC plus 3TC machen daher keinen Sinn, da sie um die gleichen Basen konkurrieren (Havlivir 2002). DDI ist ein Inosin-Analogon, das in Dideoxyadenosin umgewandelt wird, Abacavir ein Guanosin-Analogon. Es bestehen relativ starke Kreuzresistenzen unter den Nukleosidanaloga (siehe auch das Kapitel *Resistenzen*).

Einzelsubstanzen

Abacavir (Ziagen®) ist ein Guanosin-Analogon, das als Monotherapie die Viruslast um ca. 1,4 Logstufen nach 4 Wochen senkt (Harrigan 2000). Abacavir wird intrazellulär zu Carbovir-Triphosphat phosphoryliert, das eine lange Halbwertszeit hat (Harris 2002). Im Oktober 2004 wurde Abacavir nach größeren Studien (Moyle 2005, Sosa 2005) für die tägliche Einmalgabe zugelassen.

Jeweils mit 3TC kombiniert, ist die Wirkung mit anderen NRTIs wie AZT (DeJesus 2004) oder D4T (Podzamczar 2006) vergleichbar. In Kombination mit AZT+3TC (als Trizivir®, siehe Abschnitt *Triple-Nuke*) war Abacavir allerdings weniger effektiv als Efavirenz (Gulick 2004) oder Indinavir (Staszewski 2001). Abacavir wird auch verwendet, um die ART zu vereinfachen. In randomisierten Studien war der Wechsel von einer erfolgreichen PI- oder NNRTI-Therapie auf Abacavir plus zwei NRTIs relativ sicher (Clumeck 2001, Katlama 2003, Martinez 2003, Bonjoch 2005). Allerdings ist dies nicht ganz ohne Risiko – vor allem bei Vorbehandlung ist virologisches Versagen möglich (Opravil 2002, Martinez 2003, Bommenell 2011). Vorsicht ist vor allem bei der Kombination mit TDF+3TC geboten, unter der sich rasch Resistenzen entwickeln (siehe Abschnitt *Triple Nuke*).

Hinsichtlich der mitochondrialen Toxizität ist Abacavir günstiger als einige andere Substanzen. Im Vergleich zu D4T ist das Lipoatrophie-Risiko gering (Podzamczar 2006). Eine Lipoatrophie bessert sich nach Wechsel von D4T auf Abacavir (Carr 2002, John 2003, Moyle 2003, McComsey 2004). Dies geht mit einer Zunahme der mitochondrialen DNA einher (Hoy 2004, Martin 2004, McComsey 2005).

Belastet war Abacavir lange durch die Hypersensitivitätsreaktion (HSR), einer von Fieber und Krankheitsgefühl begleiteten allergischen Reaktion, die in 4–6 % auftritt und bei Reexposition sogar letal sein kann. Eine schwere HSR wurde nach nur einer einzigen Tablette (De la Rosa 2004) oder nach einer Therapiepause bei vorheriger Verträglichkeit beschrieben (El-Sahly 2004). Es besteht eine genetische Prädisposition. Bei Patienten mit dem HLA-Allel B5701 tritt die HSR in bis zu 80 % auf (Mallal 2002, Hetherington 2002). Die PREDICT-Studie bewies an fast 2.000 Patienten den prädiktiven Wert der HLA-Testung (Mallal 2008), die inzwischen vor Abacavir-Beginn obligat ist. Allerdings gibt es, wenngleich selten, klinische HSR-Fälle auch ohne diesen HLA-Typ.

Nachdem das Problem der HSR nunmehr weitgehend gelöst scheint, kam Abacavir 2008 erneut in die Diskussion. Kohortenstudien berichteten von einem leicht erhöhten Myokardinfarkt-Risiko, vor allem unter neu begonnener Abacavir-Therapie (Sabin 2008, SMART 2008). Neueren Metaanalysen zufolge scheint sich dies nicht zu bewahrheiten (Cruciani 2011, Ribaud 2011). Die Auffassung einer Experten, wonach bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko Alternativen erwogen werden sollen (Behrens 2010), wird damit kaum haltbar sein. Abacavir wird heute fast nur noch im Rahmen des Kombinationspräparates Kivexa® eingesetzt (siehe weiter unten). Die Einzelsubstanz Ziagen® oder auch Trizivir® (siehe ebenfalls weiter unten) spielen heute kaum noch eine Rolle.

AZT (Zidovudin, Retrovir®) war 1987 das erste antiretrovirale Medikament, das auf den Markt kam. Eine erste Studie zur AZT-Monotherapie zeigte einen Überlebensvorteil, zumindest bei deutlich immunsupprimierten Patienten (Fischl 1987). Zwei weitere frühe, sehr große Studien, ACTG 016 und 019, ergaben dagegen bei asymptomatischen Patienten keinen signifikanten Überlebensvorteil. In beiden war jedoch das Progressionsrisiko signifikant reduziert (Fischl 1990, Volberding 1990). Schon damals zeichnete sich ab, dass der Erfolg einer AZT-Monotherapie von kurzer Dauer ist. Die Concorde-Studie brachte AZT zeitweise sogar in Verruf; sie zeigte, dass es auf lange Sicht keinen Vorteil durch AZT gab. Auch führten zu hohe Dosen zu einer beachtlichen Myelotoxizität (Fischl 1990), die jedoch auch bei der heutigen Dosis von 500–600 mg/Tag nicht unterschätzt werden darf (Blutbildkontrollen!). Bei dauerhafter Einnahme ist das MCV fast immer erhöht, es eignet sich sogar bedingt als Compliance-Kontrolle. In Kombination mit anderen Medikamenten ist AZT jedoch sehr wirksam, und insbesondere die Kombination mit 3TC machte die Substanz in den 90er Jahren zu einer der meist eingesetzten Substanzen in der HIV-Therapie über-

haupt. AZT wurde in unzähligen klinischen Studien getestet, und mit keiner Substanz gibt es so viele Erfahrungen (über zwanzig Jahre!).

In den letzten Jahren geriet AZT allerdings zunehmend unter Druck, als es in der 934-Studie gegenüber Tenofovir eindeutig schlechter abschnitt. In dieser großen randomisierten Studie waren therapienaive Patienten mit Efavirenz und entweder mit AZT+3TC oder mit TDF+FTC behandelt worden. Vor allem schwere Anämien waren im AZT-Arm signifikant erhöht, sie führten in 5,5 % zum Abbruch (Gallant 2006). Nach 144 Wochen hatten weniger Patienten mit AZT eine Viruslast unter 400 Kopien/ml (58 versus 71 %) erreicht, was vor allem daran lag, dass unter AZT häufiger Nebenwirkungen zum Abbruch führten (11 versus 5 %). Neben der Myelotoxizität sind dies vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, die meist in den ersten Wochen auftreten. Unter AZT war in der 934-Studie zudem eine signifikante Reduktion des Extremitäten-Fettgewebes zu beobachten (Arribas 2008). Viele Studien in den letzten Jahren haben gezeigt, dass sich die Lipoatrophie bei Wechsel von AZT auf andere Therapien bessert (siehe Kapitel 6.7.).

AZT ist in vielen Leitlinien in die zweite Reihe gerutscht und wird nicht mehr für die Primärtherapie empfohlen. Ein weiterer Nachteil ist, dass es zweimal täglich eingenommen werden muss, was es für die heute gängigen Once-Daily-Kombinationen damit disqualifiziert. So bleibt der Einsatz von AZT heute meist bestimmten Resistenzkonstellationen vorbehalten: so entsteht bei der Tenofovir-Mutation K65R eine Überempfindlichkeit der Viren für AZT, die genutzt werden kann. Auch in der Transmissionsprophylaxe spielt AZT noch eine wichtige Rolle. Die fehlende Neurotoxizität und die gute Liquorgängigkeit sind weitere Vorteile.

DDC (Zalcitabin, HIVID®) war 1992 der dritte NRTI. Die schwache Wirkung sowie Probleme mit Pharmakokinetik und Nebenwirkungen führten dazu, dass DDC im Juni 2006 vom Markt genommen wurde – ein Novum in der HIV-Medizin.

DDI (Didanosin, Videx®) war 1991 der zweite zugelassene NRTI. Als Bestandteil einer Dreifachkombination ist die antivirale Effektivität mit der von AZT vergleichbar (Berenguer 2008). Obgleich die Einführung magensaftresistenter Hartkapseln 2000 die Verträglichkeit verbesserte, spielt DDI heute nur noch in speziellen Resistenz-Situationen eine Rolle (Molina 2005). Hauptgrund ist die Toxizität: zu den relevanten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden und Polyneuropathien. Spezifisch ist eine Pankreatitis, die in bis zu 10 % auftritt, in Einzelfällen tödlich sein kann und wohl dosisabhängig ist. Ursache scheint eine Störung des Purin-Metabolismus zu sein (Moyle 2004). Insbesondere mit Ribavirin, Hydroxyurea, D4T oder Tenofovir ist Vorsicht geboten (Havli 2001, Martinez 2004). Die mitochondriale Toxizität ist höher als bei anderen NRTIs (siehe Kapitel *Mitochondriale Toxizität*). Wenn sich heutzutage noch ein plausibler Grund für DDI findet (selten!), ist zu beachten, dass die Dosis an das Körpergewicht der Patienten anzupassen ist. Unter 60 kg muss DDI von 400 mg auf 250 mg reduziert werden. DDI muss zudem immer nüchtern eingenommen werden.

D4T (Stavudin, Zerit®) war nach AZT das zweite Thymidin-Analogon. Obwohl subjektiv meist verträglicher als AZT (weniger gastrointestinale Störungen) und genauso effektiv, wird D4T heute wie DDI in den westlichen Industrieländern kaum noch eingesetzt. Hauptgrund ist die im Vergleich zu anderen NRTIs höhere Langzeittoxizität, die auch in doppelblind randomisierten Studien zutage trat (Gallant 2004, Saag 2004). So ist D4T ein Risikofaktor für Laktatazidosen, Guillain-Barré-ähnliche Syndrome (Mokrzycki 2000, Shah 2003), aber auch für die Lipoatrophie (Mallal 2000, Mauss 2002). Der Ersatz von D4T durch andere NRTIs wie Abacavir oder Tenofovir wirkt sich positiv auf Lipoatrophie und andere metabolische Störungen aus (siehe Kapitel 6.7). Im März 2011 folgte dann, endlich, ein Rote Hand-Brief der

Firma, wonach D4T nur noch dann indiziert ist, „wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer...sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt...und wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden.“ Dem ist nichts hinzuzufügen.

3TC (Lamivudin, Epivir®) wurde im August 1996 als fünfter NRTI in Europa zugelassen. Es ist ein gut verträgliches Cytidinanalogon und Bestandteil mehrerer Kombinationspräparate wie Combivir®, Kivexa® und Trizivir®. Wesentlicher Nachteil von 3TC ist eine schnelle Resistenzbildung– die Punktmutation M184V genügt, und 3TC wirkt nicht mehr. Unter einer Monotherapie ist mit dieser Mutation schon nach wenigen Wochen zu rechnen (Eron 1995). Seine volle Wirkung entfaltet 3TC deshalb nur in Kombination mit anderen NRTIs. In Studien wie NUCB 3002 oder CAESAR verbesserte 3TC die Krankheitsprogression und Überleben signifikant (Staszewski 1997). Die Mutation M184V hat allerdings nicht nur Nachteile. Sie erhöht nicht nur die Empfindlichkeit bestimmter AZT-resistenter Viren, sondern reduziert auch die virale Fitness (Miller 2002). Die Fortführung einer 3TC-Monotherapie bei M184V-Mutation war mit einem geringeren Viruslast-Anstieg bzw. CD4-Zellabfall assoziiert als die komplette Unterbrechung der ART (siehe *Salvage-Kapitel*). Es kann also Sinn machen, 3TC trotz nachgewiesener Resistenz in der ART zu belassen, um durch den Selektionsdruck die M184V-Mutation zu konservieren und so die Replikationsfähigkeit von HIV zu reduzieren.

Die antivirale Potenz ist mit der des „Hauptkonkurrenten“ FTC in etwa vergleichbar (Rousseau 2003, Benson 2004). Obgleich die Halbwertszeit nicht so lang ist wie bei FTC, ist auch 3TC für die tägliche Einmal-Gabe zugelassen (De Jesus 2004). Ein Nebeneffekt von 3TC ist eine Wirksamkeit gegen Hepatitis-B-Viren, die bei Koinfektionen genutzt werden kann. Allerdings sind dabei Resistenzen nicht selten, so dass 3TC mit einem weiteren HBV-wirksamen NRTI kombiniert werden sollte.

FTC (Emtricitabin, Emtriva®) ist ein Cytidin-Analogon, das biochemisch 3TC sehr ähnlich ist, jedoch eine längere Halbwertszeit hat. Eine einmal tägliche Gabe ist möglich. Es besteht wie bei 3TC eine Wirksamkeit gegen HBV, die Verträglichkeit ist gut, das Interaktionspotential gering (Frampton 2005). FTC hat eine geringe Affinität zur mitochondrialen Polymerase, so dass das Risiko mitochondrialer Toxizität wahrscheinlich relativ niedrig ist. FTC war, sowohl in Monotherapiestudien als auch kombiniert mit AZT, so effektiv wie 3TC (Rousseau 2003, Benson 2004). Wie bei 3TC wird die Wirksamkeit allerdings durch die Mutation M184V aufgehoben. Aufgrund der Daten FTC-301-Trials (Saag 2004) wurde die Substanz im Oktober 2003 zugelassen. In dieser doppelblind randomisierten Studie war FTC effektiver und verträglicher als D4T. Die Kombination aus Tenofovir+FTC war in der 934-Studie besser, weil vor allem verträglicher, als AZT+3TC (Gallant 2006, Arribas 2008), wobei dies wahrscheinlich nicht auf Unterschiede zwischen FTC und 3TC zurückzuführen war. In der ALIZE-Studie zeigte sich die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit von FTC bei Kombination mit DDI+Efavirenz (Molina 2005).

FTC ist heute zu einem wichtigen Kombinationspartner geworden, vor allem in der festen Kombination mit Tenofovir (Truvada®) und mit Tenofovir und Efavirenz oder Rilpivirin (Atripla® oder Eviplera®). Die Einzelsubstanz (Emtriva®) spielt dagegen keine Rolle. Da bislang keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen 3TC und FTC bekannt sind, wird die Wahl zwischen FTC und 3TC fast immer durch die Komedikation (Abacavir? Tenofovir? AZT?) entschieden.

TDF (Tenofovir, Viread®) ist wie die Nukleosidanaloga ein falscher Baustein mit der Reversen Transkriptase als Zielenzym. Es besitzt allerdings neben Pentose und Nukleinbase noch einen Phosphorsäure-Rest und wird daher als Nukleotidanalogon bezeichnet. Die genaue Bezeichnung für die Substanz ist eigentlich Tenofovir DF

(tenofovir disoproxil fumarat = TDF), das als Phosphonat erst durch eine Serum-esterase vom Phosphonatanteil befreit und intrazellulär durch zwei Phosphorylierungsschritte aktiviert wird (Robbins 1998). Tenofovir gibt es als Einzelpräparat; deutlich häufiger wird es jedoch in den Kombinationspräparaten Truvada® und Atripla® eingesetzt. Tenofovir ist sehr gut verträglich: die Nebenwirkungsraten waren so niedrig wie im Placeboarm. In der 903-Studie, in der Tenofovir bei therapie-naiven Patienten gegen D4T getestet wurde, zeigte sich eine zumindest gleichwertige Potenz, bei allerdings deutlich weniger Polyneuropathien und Dyslipidämien (Gallant 2004). Analog dazu ergaben Labordaten eine nur geringe Affinität für mitochondriale Polymerasen (Suo 1998). Aufgrund dieser überzeugenden Daten zählt die Substanz seit der Zulassung 2001 zu den meistverwendeten in der HIV-Medizin überhaupt. In der 934-Studie waren TDF+FTC zudem signifikant besser als AZT+3TC (Gallant 2006, Arribas 2008), vor allem aufgrund besserer Verträglichkeit. Tenofovir kann darüber hinaus helfen, D4T-induzierte Lipoatrophien und Dyslipidämien zu bessern (siehe Kapitel 6.7). Ein weiterer Vorteil ist die gute Wirkung gegen Hepatitis B-Viren, die 2008 zur Zulassung auch bei HBV-Monoinfektion führte. Weitere Einsatzmöglichkeiten sind die Mutter-Kind-Prophylaxe und die PREP (siehe entsprechende Kapitel).

Mit breitem Einsatz traten allerdings auch Probleme zutage. Vor allem die Kombination mit DDI sollte aus diversen Gründen vermieden. Eine ungünstige Interaktion besteht mit Atazanavir, das geboostert werden muss (Taburet 2004). Wirksamkeitsprobleme gibt es im Rahmen bestimmter Triple-Nuke-Therapien (siehe dort). Im Rahmen eines virologischen Therapieversagens unter Tenofovir tritt zudem häufig die K65R-Mutation auf, eine wichtige Nukleosidanaloga-Resistenz.

Wesentliches Problem ist jedoch eine potentielle Nephrotoxizität (siehe Kapitel *HIV und Niere*) bzw. meist milde Nierenfunktionsstörungen (Review: Hall 2011). Schwere Störungen sind zum Glück selten, zumindest in den ersten drei Jahren (Gallant 2008, Scherzer 2012). In der Schweizer Kohorte mussten 46 von 2592 Patienten (1,6 %) Tenofovir aufgrund renaler Toxizität abbrechen, und zwar durchschnittlich nach 442 Tagen (Fux 2007). Das Risiko ist wahrscheinlich in Kombination mit geboosterten PIs am höchsten (Young 2012). Ein Nierenversagen unter Tenofovir wird auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms beobachtet, einem Defekt des proximalen Tubulustransports (Schaaf 2003, Hall 2011). Patienten mit Nierenschäden sollten eher kein Tenofovir erhalten bzw. die Dosis reduzieren (siehe Medikamententeil). Gefährdet sind außerdem alte und leichte Patienten (Crane 2006). Allerdings lässt sich derzeit nicht verlässlich voraussagen, wer ein Problem bekommt und wer nicht. Nach der derzeitigen Datenlage ist es wichtig, gerade beim Langzeiteinsatz wachsam zu bleiben und die Nierenfunktion regelmäßig zu untersuchen. Auch mit Knochenschäden wird Tenofovir seit längerem in Verbindung gebracht (siehe *HIV und Rheumatologie*).

Die Wahl des NRTI-Backbones

Alle klassischen ART-Regime enthalten bislang als „Rückgrat“ jeweils zwei Nukleosidanaloga bzw. Nukleotidanaloga („Nuke-Backbone“). Dieses hat historische Gründe: NRTIs waren die ersten HIV-Medikamente, und als die PIs kamen, war die Gabe zweier NRTIs als Standard etabliert. Mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität einiger NRTIs wird dieses Konzept immer mehr hinterfragt. Allerdings sind die Daten für Kombinationen ohne NRTIs (siehe den Abschnitt *Nuke-Sparing*) noch zu spärlich, als dass dies außerhalb kontrollierter Studien empfohlen werden kann.

Frühere NRTI-Backbones enthielten mit AZT oder D4T meist ein Thymidin-Analogon (TA). Angesichts der Toxizitätsprobleme beider Substanzen, aber auch angesichts problematischer Resistenzen bei Therapieversagen (siehe Kapitel *Resistenzen*), wird inzwi-

schen meist auf TA-freie Backbones ausgewichen. Die beiden derzeit mit Abstand wichtigsten sind TDF+FTC und ABC+3TC. Beide haben überdies den Vorteil, dass mit ihnen einmal tägliche Therapien möglich sind, bei TDF+FTC und ABC+3TC sogar in jeweils nur einer einzigen Tablette. Sie haben daher den langjährigen Standard-Backbone AZT+3TC abgelöst. Zu den Kombinationen siehe Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2: Mögliche und unmögliche NRTI-Kombinationen

	3TC	ABC	DDI	D4T*	FTC	TDF	AZT
3TC		+++	++	+	KOI	++	++
ABC	+++		0	0	0	0	+
DDI	+	0		KOI	0	KOI	0
D4T*	+	0	KOI		0	0	KOI
FTC	KOI	0	0	0		+++	0
TDF	++	0	KOI	0	+++		0
AZT	++	+	0	KOI	0	0	

+++ allgemein empfohlen, ++ als Alternative empfohlen, + weitere Alternative, 0 wenige, nicht ausreichende Daten, KOI kontraindiziert oder zu vermeiden. D4T ist nur noch indiziert, „wenn andere anti-retrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.“ (siehe oben)

TDF+FTC

Für die Kombination aus Tenofovir plus FTC (oder anfänglich auch 3TC) gibt es viele überzeugende Daten. In der 903-Studie war die Kombination TDF+3TC nicht nur so effektiv wie D4T+3TC, sondern auch deutlich verträglicher (Gallant 2004). Nach der Einführung von FTC und den Kombinationstabletten Truvada®, Atripla® und neuerdings auch Eviplera® wird Tenofovir fast nur noch mit FTC eingesetzt; für die Kombination TDF+3TC gibt es kein relevantes Argument mehr. TDF+FTC sind derzeit in Phase III/IV-Studien der am meisten verwendete NRTI-Backbone. In der Gilead 934-Studie (Gallant 2006) wurden an insgesamt 509 therapienaiven Patienten die beiden Backbones TDF+FTC und AZT+3TC (plus jeweils Efavirenz) verglichen. Nach 48 Wochen erreichten unter TDF+FTC mehr Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (80 versus 70 %). Die signifikanten Unterschiede waren hauptsächlich auf die schlechtere Verträglichkeit von AZT+3TC zurückzuführen, die häufiger zum Abbruch führte (9 versus 4 %). Virologisches Versagen und Resistenz-Mutationen waren in beiden Armen etwa gleich selten. Nach 144 Wochen waren lipoatrophe Nebenwirkungen unter TDF+FTC seltener als unter AZT+3TC (Arribas 2008). Auch im Vergleich zu ABC+3TC stehen TDF+FTC derzeit gut da, siehe dazu auch den folgenden Abschnitt. Der Backbone TDF+FTC wird daher auch zukünftig eine wichtige Rolle spielen – vorausgesetzt, es gibt keine unliebsamen Überraschungen hinsichtlich der Nephrotoxizität.

ABC+3TC

Der Backbone ABC+3TC, als Kivexa® ebenfalls in einer festen Kombination verfügbar, ist ebenfalls eine oft verwendete Option. In der doppelblind randomisierten CNA30024-Studie waren ABC+3TC so effektiv wie AZT+3TC (DeJesus 2004), in ABCDE so effektiv wie D4T+3TC und dabei weniger toxisch (Podzamczar 2006). ABC+3TC wurden in den letzten Jahren in mehreren randomisierten Studien mit TDF+FTC verglichen, und zwar sowohl bei therapienaiven (ASSERT, ACTG 5202, HEAT) als auch bei vorbehandelten Patienten (BICOMBO, STEAL), siehe dazu auch die folgende Tabelle.

Tabelle 2.3: Randomisierte Studien TDF+FTC (Truvada®, TVD) vs ABC+3TC (Kivexa®, K VX)

Studie	Setting	Wesentliche Resultate
Therapienaive Patienten		
HEAT (Smith 2009)	Doppelblind (n=688) plus LPV/r	Nicht-Unterlegenheit von K VX gezeigt, AEs in beiden Armen gleich
ACTG 5202 (Sax 2011)	Doppelblind (n=1858) plus EFV oder ATV/r	TVD bei hoher VL besser, zudem mehr AEs unter K VX
ASSERT (Stellbrink 2010)	Offen (n=385) plus EFV	TVD virologisch besser. Unter K VX insgesamt häufiger AEs, aber weniger renale, ossäre AEs
Vorbehandelte Patienten		
STEAL (Martin 2009)	Offen (n=357) VL < 50	Effektivität gleich, aber mehr AEs unter K VX (u.a. kardiovaskuläre, dafür geringe Abnahme der Knochendichte)
BICOMBO (Martinez 2009)	Offen (n=333) VL < 200 > 6 Mo	Nicht-Unterlegenheit von K VX <i>nicht</i> gezeigt, mehr AEs unter K VX

VL = Viruslast in Kopien/ml, AE = Adverse Events.

Wie zu erkennen ist, ist die Datenlage nicht einheitlich. In HEAT und STEAL waren ABC+3TC weitgehend gleichwertig, in ACTG 5202, ASSERT und BICOMBO gab es doch ein paar Unterschiede zuungunsten von ABC+3TC. Möglicherweise ist die virologische Effektivität von TDF+FTC in bestimmten Settings etwas besser (Sax 2011). Unter ABC+3TC treten etwas häufiger schwere Nebenwirkungen auf – allerdings erfolgte in einigen Studien wie BICOMBO oder ACTG 5202 keine HLA-Testung, die das Risiko einer Abacavir-HSR deutlich reduziert und inzwischen Standard ist. Zu betonen ist, dass die Unterschiede zwischen TDF+FTC und ABC+3TC trotz sehr unterschiedlicher Settings insgesamt nicht besonders groß waren. Hinsichtlich des Lipodystrophie-Risikos dürften ebenfalls keine relevanten Unterschiede bestehen (Curran 2011, McComsey 2011).

AZT+3TC

In vielen Leitlinien war AZT+3TC früher ein Standard-Backbones der Primärtherapie. Mit keiner anderen Kombination gibt es so viele Erfahrungen. Auch die Resistenzlage ist günstig: Eine unter 3TC häufige M184V-Mutation macht HIV für AZT wieder empfindlich. AZT+3TC werden zumeist als Combivir® gegeben. Obwohl die Zulassungsstudie keine Toxizitätsunterschiede ergab (Eron 2000), haben wir die Erfahrung gemacht, dass die in Combivir® von 250 auf 300 mg erhöhte AZT-Dosis bei manchen Patienten zu einer Anämie führen kann. In diesen Fällen ist es einen Versuch wert, AZT+3TC einzeln zu geben und so die AZT-Dosis zu reduzieren.

AZT+3TC sind etwa so effektiv wie AZT+FTC (Benson 2004). In ACTG 384 zeigte sich eine virologische Überlegenheit von AZT+3TC gegenüber D4T+DDI (Robbins 2003, Shafer 2003), was ihren Status als Standard zunächst untermauerte. Dieser begann in den letzten Jahren zu bröckeln: Die anfänglich seltenere Lipoatrophie-Rate (Molina 1999) stellt sich wohl nur etwas später ein als unter D4T+DDI. Zudem waren AZT+3TC in der 934-Studie weniger effektiv (vor allem schlechter verträglich) als TDF+FTC (Gallant 2006, Pozniak 2006). Auch in einer großen ACTG-Studie war es schlechter verträglich (Campbell 2011). Gegenüber ABC+3TC scheint die Immunrekonstitution schlechter zu sein (DeJesus 2004). Auch die Tatsache, dass eine Einmalgabe nicht möglich ist, sorgt dafür, dass AZT+3TC heute bei therapienaiven Patienten nicht mehr erste Wahl ist.

DDI+3TC (FTC)

Diese Kombination gilt in einigen Leitlinien noch als Alternative, obgleich die Datenlage begrenzt ist. Die Effektivität ist wohl mit der von AZT+3TC vergleichbar, die Verträglichkeit über 48 Wochen sogar etwas besser (Berenguer 2008). Angesichts der potentiellen Langzeittoxizität von DDI ist diese Kombination jedoch nur zu empfehlen, wenn wichtige Gründe gegen TDF+FTC oder ABC+3TC sprechen.

Nicht empfohlene und schlechte Backbones

Betont werden sollte, dass sich die meisten der oben erwähnten Studien auf die Primärtherapie beziehen. Bei vorbehandelten Patienten können, bedingt durch Resistenzen und Unverträglichkeiten, andere, individuell zugeschnittene Backbones notwendig werden. Zu vermeiden sind allerdings die folgenden Kombinationen:

Leitlinien empfehlen inzwischen explizit, die früher populäre Kombination aus **D4T+DDI** zu vermeiden. Sie ist mitochondrial zu toxisch und war AZT+3TC unterlegen (Robbins 2003). Angesichts der heutigen Auswahl an NRTIs gibt es keine Situation mehr, die den Einsatz noch rechtfertigt. Auch **D4T+3TC** sind in der Primärtherapie – wie **alle D4T-haltigen Regime** – nicht zu empfehlen. Studien wie ABCDE oder 903 haben gezeigt, dass D4T+3TC mehr Lipoatrophie verursachen als ABC+3TC oder TDF+3TC (Gallant 2004, Podzamczar 2006). Für **D4T+FTC** oder **D4T+TDF** gibt es weder Daten noch Argumente.

Gegen **AZT+DDI** sprechen die notwendige Nüchterneinnahme von DDI (AZT wird mit einer Mahlzeit besser vertragen) und die größeren gastrointestinalen Nebenwirkungen. **AZT+TDF** sind aufgrund divergierender Resistenzpfade vorbehandelten Patienten vorbehalten und in der Primärtherapie nicht sinnvoll.

TDF+DDI sind relativ toxisch und zeigten zuletzt in vielen Studien eine schlechte Wirksamkeit (siehe auch *Problematische Primärtherapien*). **TDF+ABC** dürften aufgrund rascher Resistenzbildung problematisch sein. Antagonistisch und damit kontraindiziert sind **AZT+D4T** und **FTC+3TC**.

Auch eine „Schaukeltherapie“ mit regelmäßigem Wechsel von einem Backbone zum anderen kann derzeit nicht empfohlen werden, obwohl Studien zeigen, dass diese Strategie zumindest nicht schadet (Molina 1999, Martinez-Picado 2003).

Literatur zu Nukleosid- und Nukleotidanaloga sowie zu Kosten

Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J AIDS* 2008;47:74-8.

Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.

Benson CA, van der Horst C, Lamarca A, et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. *AIDS* 2004, 18:2269-76.

Berenguer J, González J, Ribera E, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1083-92.

Bommenel T, Launay O, Meynard JL, et al. Comparative effectiveness of continuing a virologically effective first-line boosted protease inhibitor combination or of switching to a three-drug regimen containing either efavirenz, nevirapine or abacavir. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1869-77.

Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J AIDS* 2005, 39:313-6.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5.

Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N, et al. Efficacy and Safety of EFV with either Co-formulated 3TC/ZDV or FTC/TDF for Initial Treatment of HIV-1-infected Men and Women in Diverse Multinational Settings: ACTG PEARLS Study. Abstract 149LB, 18th CROI 2011, Boston.

Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15:1517-26.

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81.

- Cooper D, Bloch M, Humphries, et al. Simplification with fixed-dosed tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: the STEAL study, a randomized, open-label, 96-week, non-inferiority trial. Abstract 576, 16th CROI 2009 Montréal.
- Crane H, Harrington R, Van Rompaey S, Kitahata M. Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. Abstract 780, 13th CROI 2006, Denver.
- Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011, 25:1993-2004.
- Curran A, Martinez E, Podzamczar D, et al. Changes in body composition and mitochondrial DNA in HIV-1-infected patients switching to fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: a substudy of the BICOMBO Trial. *Antivir Ther.* 2012 Feb 28. [Epub ahead of print]
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- De la Rosa R, Harris M, Uyeda L, et al. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 2004, 18:578-9.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1038-46.
- DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV infection. *CID* 2004, 39:411-8.
- Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91.
- El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS* 2004,18:359-60.
- Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *New Eng J Med* 1995, 333:1662.
- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-14.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91.
- Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:727-37.
- Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005, 65:1427-48.
- Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *NEJM* 2001;344:824-31.
- Fux C, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir treatment is associated with a decrease in calculated glomerular filtration rates in a large observational cohort. Abstract 834, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004, 292: 191-201.
- Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2008, 22:2155-63.
- Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naïve HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *JAIDS* 2002, 29: 21-31.
- Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004, 350:1850-1861.
- Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011, 57:773-80.
- Harrigan PR Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *JID* 2000, 181:912-920.
- Harris M, Back D, Kewn S, et al. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002, 16:1196-7
- Havilr DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001, 15: 1379-88.
- Havilr DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5.
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2.
- Hoy JF, Gahan ME, Carr A, et al. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipodystrophy randomized to receive abacavir. *J Infect Dis* 2004, 190:688-92.
- Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Medicine* 2003, 4: 79-86.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.

- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000, 14:1309-1316.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1591-601.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Eng J Med* 2003, 349:1036-46.
- Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J AIDS* 2009;51:290-297.
- Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of NRTIs switch to tenofovir plus emtricitabine (vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: the BICOMBO study. Abstract WESS102, 4th IAS 2007, Sydney.
- Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004, 364:65-7.
- Martinez-Picado J, Negro E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. *Ann Intern Med* 2003; 139: 81-9.
- Mathias AA, Hinkle J, Menning M, Hui J, Kaul S, Kearney BP. Bioequivalence of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:167-73.
- Mauss S, Corzilius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002, 3:49-55.
- McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study AS224s. *Clin Infect Dis* 2011, 53:185-96.
- Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45.
- Mokrzycki MH, Harris C, May H, et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of 5 cases. *CID* 2000, 30:198-200.
- Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. *J Infect Dis* 1999, 180: 351-8.
- Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005, 191:830-9.
- Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005, 191:840-7.
- Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. *Lancet* 2004, 364:8-10.
- Moyle GJ, Dejesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the ziagen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005;38:417-425.
- Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Inf Dis* 2002, 185:1251-1260.
- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
- Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J AIDS* 2010, 55:49-57.
- Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J AIDS* 2006; 43: 535-40.
- Ribaudo HJ, Benson CA, Zheng Y, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *CID* 2011, 52:929-40.
- Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-PMPA), Bis PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:612-7.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303.
- Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003;188:1652-8.
- Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004, 292:180-9.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371:1417-1426.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *NEJM* 2009, 361:2230-40.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *JID* 2011, 204:1191-201.

- Schaaf B, Aries SP, Kramme E, et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with AIDS. *CID* 2003, 37:e41-3.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
- Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 1999, 13:1115-22.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15.
- Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36:e131-3.
- SMART. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008, 22:F17-F24.
- Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1547-56.
- Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). *J AIDS* 2005, 40:422-7.
- Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997, 11:477-483.
- Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res* 2002, 7:463-471
- Stoll M, Kollan C, Bergmann F, et al. Calculation of Direct Antiretroviral Treatment Costs and Potential Cost Savings by Using Generics in the German HIV ClinSurv Cohort. *PLoS One* 2011, 6:e23946. PMID: 219316269
- Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998, 273:27250-8.
- Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pre-treated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:2091-6.
- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322:941-9.
- Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012, 26:567-575.

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Wirkungsweise

NNRTIs wurden 1990 erstmals beschrieben. Zielenzym ist wie bei den Nukleosidanaloga das Enzym Reverse Transkriptase. NNRTIs sind jedoch keine „falschen“ Bausteine, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym in einem Bereich, der nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Dadurch wird ein Komplex gebildet, durch den eine katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase blockiert wird. Diese kann nun weniger Nukleoside binden; die Polymerisation wird deutlich verlangsamt, die Virusreplikation gehemmt. NNRTIs müssen im Gegensatz zu den NRTIs nicht erst von der Zelle aktiviert werden.

Die drei Erstgenerations-NNRTIs Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz kamen zwischen 1996 und 1998 auf den Markt. Zwar zeigten Studien wie ACTG 241 oder INCAS schon früh die Überlegenheit einer Dreifach- gegenüber einer Zweifach-Nukes-Therapie (D'Aquila 1996, Raboud 1999, Conway 2000), doch war der „Start“ der NNRTIs eher zögerlich und bei weitem nicht so medienwirksam wie die Einführung der PIs. Dies lag an der früh gemachten Beobachtung, dass eine funktionelle Monotherapie mit NNRTIs, also das bloße Hinzufügen zu einem versagenden Regime, praktisch wirkungslos ist. Auch konnte man anfangs mit der problematischen Resistenzentwicklung nicht richtig umgehen: Die Gefahr von Resistenzen ist nicht nur sehr hoch; Resistenzen können auch sehr schnell auftreten, schneller als bei anderen Medikamenten, und oft betreffen sie auch gleich andere NNRTIs. Wird bei insuffizienter Virussuppression zu lange gewartet, ist die Kreuzresistenz so gut wie sicher (Cozzi-Leprì 2012). Es wurden inzwischen sogar Resistenzen bei Müttern beschrieben, die im Rahmen einer Transmissionsprophylaxe nur einmalig Nevirapin eingenommen hatte. In großen Studien lag die Rate der NNRTI-Mutationen nach einer zum Teil einmaligen perinatalen Nevirapin-Mono-Prophylaxe zwischen 14 und besorgniserregenden 65 % (Cunningham 2002, Jourdain 2004, Johnson 2005). Dies kann den Erfolg späterer NNRTI-Therapien beeinträchtigen (Lockman 2010, Boltz 2012).

NNRTI-Resistenzen kommen schneller als man denkt! Möglicherweise wird dies durch die lange Halbwertszeit begünstigt (Muro 2005), weshalb NNRTIs einige Tage vor den übrigen Medikamenten abgesetzt werden sollten, wenn eine Therapiepause notwendig wird (siehe Kapitel *Therapiepausen*). Ist eine Resistenz einmal da, sollte ein NNRTI abgesetzt werden, um nicht weitere Mutationen zu generieren. Es ändert sich immunologisch-virologisch nichts, wenn man den NNRTI absetzt (Piketty 2004), weil die Replikationsfähigkeit von HIV durch NNRTI-Mutationen nicht reduziert wird wie bei einigen PI- oder NRTI-Mutationen. In Europa liegt die Rate übertragener NNRTI-Resistenzen derzeit bei 2–3 % (Vercauteren 2009), weshalb vor Therapiebeginn ein Resistenztest vorliegen sollte.

Trotz dieser Resistenzprobleme hat sich jedoch gezeigt, dass NNRTIs sehr effektiv sind, wenn sie mit Nukleosidanaloga kombiniert werden. In ihrer immunologisch-virologischen Wirkung sind NNRTIs den PIs bei *therapienaiven* Patienten mindestens gleichwertig (Torre 2001, Robbins 2003, MacArthur 2006, Riddler 2008, Daar 2011, DeJesus 2011, Soriano 2011). Allerdings ist im Gegensatz zu den PIs ein Benefit anhand von klinischen Endpunkten durch die NNRTIs bislang nicht bewiesen, und zur Zulassung führten ausschließlich Surrogatmarker-Studien. Auch ist der Effekt der NNRTIs bei *vorbehandelten* Patienten wahrscheinlich etwas schwächer im Vergleich zu den PIs (Yazdanpanah 2004).

Die geringe Pillenzahl und die insgesamt gute Verträglichkeit haben dazu beigetragen, dass Nevirapin und Efavirenz ein wichtiger Bestandteil antiretroviraler Therapien geworden sind und vielerorts den PIs den Rang abgelaufen haben. Mit

Rilpivirin ist in 2011 ein weiterer NNRTI für die Primärtherapie zugelassen worden. Für Nevirapin und Efavirenz haben viele randomisierte Studien gezeigt, dass bei guter virologischer Suppression der Wechsel von einem PI auf einen NNRTI möglich ist. Teilweise war die antivirale Wirksamkeit sogar besser als unter dem fortgesetzten PI-Regime (siehe das Kapitel *Wann umstellen?*).

Alle NNRTIs werden durch das Cytochrom P450-System metabolisiert. Nevirapin ist ein Induktor, Efavirenz sowohl Induktor als auch Inhibitor der Cytochrom-P-450-Isoenzyme. Bei der Kombination von Efavirenz mit Lopinavir sind die Interaktionen zum Beispiel so stark, dass Dosisanpassungen von Efavirenz notwendig sind.

Bis heute gibt es keine Studie, die eindeutig gezeigt hat, dass ein NNRTI effektiver ist als die anderen. Während Delavirdin heute aus diversen Gründen keine Rolle spielt (s. unten) und Etravirin nur als Salvage-Substanz fungiert, stehen Nevirapin und Efavirenz gleichberechtigt nebeneinander (Mbuagbaw 2010). In 2NN („The Double Non-Nucleoside Study“) wurden Nevirapin und Efavirenz in einer großen randomisierten Studie verglichen (Van Leth 2004). Insgesamt 1.216 Patienten erhielten zu einem Backbone aus D4T+3TC jeweils entweder Nevirapin 1 x 400 mg, Nevirapin 2 x 200 mg, Efavirenz 1 x 600 mg oder Efavirenz 1 x 800 mg plus Nevirapin 1 x 400 mg. Der einzige signifikante virologische Unterschied war ein Vorteil des Efavirenz-Arms gegenüber dem Doppel-NNRTI-Arm, was vor allem auf die erhöhte Toxizität in letzterem zurückzuführen war. Im Nevirapin-Arm mit 1 x 400 mg waren zudem schwere hepatische Nebenwirkungen häufiger als im Efavirenz-Arm, dafür wurden die Lipide durch Nevirapin günstiger beeinflusst. Die Hepatotoxizität im Once-Daily-Arm mit Nevirapin wurde allerdings fast ausschließlich in einem einzigen thailändischen Zentrum beobachtet (Storfer 2005). In einer randomisierten Studie war unter Once-Daily Nevirapin keine erhöhte Hepatotoxizität zu beobachten (Podzamczar 2008). Auch in einer Substudie der randomisierten FIRST-Studie gab es keine Unterschiede zwischen Efavirenz und Nevirapin hinsichtlich der virologischen Effektivität (van den Berg 2008). In einer kleinen Studie waren unter Nevirapin mehr Patienten in ultrasensitiven Assays unter der Nachweisgrenze von 1 Kopie/ml als unter Efavirenz (Haïm-Boukoba 2011).

2NN, FIRST, aber auch Switch-Studien wie NEFA (Martinez 2003) zeigen, dass bei der Wahl zwischen Nevirapin und Efavirenz vor allem Nebenwirkungsprofile (siehe unten) und patientenspezifische Faktoren berücksichtigt werden sollten (Review: Mbuagbaw 2010). Mit Etravirin gibt es seit 2008 einen ersten Zweitgenerations-NNRTI, der eine Option bei NNRTI-Resistenzen gegenüber Nevirapin oder Efavirenz sein kann. Ende 2011 ist mit Rilpivirin ein weiterer Zweitgenerations-NNRTI hinzugekommen, der sich in mehreren randomisierten Studien als weitgehend vergleichbar mit Efavirenz erwiesen hat, allerdings nicht bei hochvirämischen Patienten indiziert ist (siehe unten).

Einzelsubstanzen

Nevirapin (Viramune®) war 1997 der erste zugelassene NNRTI, die Kombination mit AZT+DDI war die älteste Dreifachkombination überhaupt (D'Aquila 1996). In frühen randomisierten Studien war Nevirapin so effektiv wie Indinavir (van Leeuwen 2003) und im Trend sogar besser als Nelfinavir (Podzamczar 2002). In der großen ARTEN-Studie, aber auch in NEWART, war die virologische Effektivität mit Atazanavir/r vergleichbar (DeJesus 2011, Soriano 2011). In einigen Studien wurde unter Nevirapin allerdings etwas häufiger virologisches Versagen beobachtet als zum Beispiel unter Lopinavir/r, vor allem in Problemsituationen wie einer gleichzeitigen TBC-Behandlung oder nach vorheriger Einmalgabe von Nevirapin als Transmissionsprophylaxe (Boltz 2011, Swaminathan 2011, Clumeck 2012).

Nevirapin ist langfristig sehr gut verträglich und wirkt sich günstig auf das Lipidprofil aus (Van der Valk 2001, Van Leth 2004). In ARTEN schnitt Nevirapin sogar besser als Atazanavir/r ab (Podzamczak 2011), in einer anderen randomisierten Studie verbesserten sich die Lipide nach Ersatz von Efavirenz (Parianti 2007). Ob dies hilft, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, ist allerdings unklar.

Nevirapin verursacht in bis zu 20 % eine Leberwerterhöhung, die selten auch schwer sein kann. Es sollte daher immer einschleichend dosiert und während der ersten 8 Wochen die Transaminasen alle 2 Wochen kontrolliert werden. Exantheme (Rash, Ausschlag) treten in 15–20 % auf und erfordern in bis zu 7 % den Abbruch (Miller 1997). Sie lassen sich durch Antihistaminika oder Steroid-Prophylaxen nicht verhindern (GESIDA 2004, Launay 2004). Bei isoliertem Rash oder isolierter Transaminasenerhöhung (bis 5-facher Normwert) kann oft weiter behandelt werden. Doch Vorsicht, wenn beides vorliegt! Bei Rash wird ein Abbruch schon bei leicht erhöhten Transaminasen ($>$ rdings kann die Lebertoxizität auch später auftreten (Sulkowski 2002). Patienten mit chronischer Hepatitis sind gefährdet, ebenso Frauen mit niedrigem Körpergewicht (Sulkowski 2000, Sanne 2005, Kappelhoff 2005).

Ein erhöhtes Risiko besteht wohl auch bei gutem Immunstatus. Für Frauen mit CD4-Zellen über 250/ μ l ist das Risiko 12-fach erhöht (11 versus 0,9 %), bei Männern steigt das Risiko ab 400 CD4-Zellen/ μ l (6,3 versus 1,2 %). Obgleich einige Studien die Assoziation mit dem Immunstatus nicht nachvollziehen konnten (Manfredi 2006, Wolf 2006, Chu 2010), sollte Nevirapin bei therapienaiven Patienten nicht oberhalb dieser Werte begonnen werden. Bei vorbehandelten Patienten, die auf Nevirapin wechseln, scheint dagegen das Risiko bei hohen CD4-Zellen nicht erhöht zu sein (Mocroft 2007, De Lazzari 2008, Wit 2008). In 2010 änderte die EMA die Fachinformation – bei einer Viruslast unter 50 Kopien/ml kann unabhängig von der CD4-Zellzahl auf Nevirapin umgestellt werden.

Wahrscheinlich gibt es eine genetische Prädisposition – Zusammenhänge mit HLA- (Martin 2005) und Drug-Transporter-Genvarianten (Haas 2006, Ritchie 2006) sind beschrieben. Allerdings kann bislang kein Test eine Unverträglichkeit zuverlässig vorhersagen (Yuan 2011). Häufig sind γ -GT-Erhöhungen, die die Patienten fälschlicherweise dem Verdacht übermäßigen Alkoholkonsums aussetzen können.

Nach Studien sowohl an therapienaiven als auch an vorbehandelten Patienten (Arasteh 2011, Gathe 2011) wurde in 2011 eine Extended-Release-Formulierung („retard“) von Nevirapin zugelassen, die nun die tägliche Einmalgabe erlaubt. Ein Einschleichen der Dosis während der ersten 14 Tage ist aber weiterhin erforderlich, weshalb die Firma jetzt ein „Starterpack“ (200 mg für 14 Tage) entwickelt hat. Wichtig ist, dass die Patienten bei der ER-Formulierung darauf hingewiesen werden, dass die Matrix unverdaut ausgeschieden werden und im Stuhl sichtbar sein kann. Es besteht dann kein Grund zur Beunruhigung.

Delavirdin (Rescriptor®) war im April 1997 der zweite von der FDA zugelassene NNRTI. Wegen der Pillenzahl und einer dreimal am Tag notwendigen Einnahme wird Delavirdin jedoch so gut wie gar verordnet. Die europäische Zulassung wurde von der EMA 1999 wegen nicht ausreichender Wirksamkeitsdaten abgelehnt. Dabei dürfte Delavirdin etwa so effektiv sein wie anderer NNRTIs (Conway 2000). Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel diverser PIs (Harris 2002). Diesen Booster-Effekt zu nutzen hat sich jedoch nicht durchgesetzt.

Efavirenz (Sustiva®, auch in Atripla®) war der dritte NNRTI und der erste, bei dem gezeigt wurde, dass NNRTIs bei nicht oder gering vorbehandelten Patienten mindestens gleichwertig, wahrscheinlich sogar besser sind als PIs. Die 006-Studie zeigte die Überlegenheit gegenüber Indinavir (Staszewski 1999). Seitdem wurde Efavirenz viel mit anderen Substanzen verglichen und schnitt fast immer gut ab. In ACTG

5095 war es besser als Abacavir (Gulick 2004), in ACTG 384 besser als Nelfinavir (Robbins 2003, Shafer 2003) und in AI424-034 und ACTG 5202 wenigstens so effektiv wie Atazanavir bzw. Atazanavir/r (Squires 2004, Daar 2011). In ACTG 5142 zeichnete sich eine Überlegenheit gegenüber Lopinavir/r ab, obgleich im Efavirenz-Arm häufiger Resistenzmutationen beobachtet wurden (Riddler 2008).

Auch wenn Efavirenz in vielen Leitlinien als ein Medikament der ersten Wahl gilt, ist es nicht ohne Probleme. Typisch sind (meist) moderate ZNS-Störungen. Um diese zu „verschlafen“, sollten Patienten angewiesen werden, Efavirenz abends vor dem Schlafengehen einzunehmen. Die ZNS-Störungen manifestieren sich als Schwindel und Benommenheit („dizziness“), aber auch als sehr lebhaftes oder gar Alpträume. Die Verkehrsfähigkeit kann eingeschränkt sein. Patienten im Schichtdienst sollten eher kein Efavirenz einnehmen. Die Beschwerden korrelieren wahrscheinlich mit hohen Plasmaspiegeln (Marzolini 2001), und es scheint eine genetische Prädisposition vor allem bei afrikanischen Patienten zu geben (Haas 2004, Wyen 2008). Untersuchungen zeigen, dass Efavirenz die Schlafarchitektur stört (Gallego 2004). In einer Studie berichteten nach vier Wochen 66 % der Patienten über Schwindel, 48 % über abnormale Träume, 37 % über Benommenheit und 35 % über Schlafstörungen (Fumaz 2002). Zwar bilden sich die Symptome meist zurück, doch können sie bei etwa einem Fünftel persistieren (Lochet 2003). Efavirenz sollte dann ersetzt werden. Eine Studie zeigte, dass die ZNS-Nebenwirkungen durch ein zweiwöchiges Einschleichen reduziert werden könnten – validiert ist dieses Vorgehen allerdings nicht (Gutiérrez-Valencia 2009).

Die Lipide werden nicht so günstig beeinflusst wie unter Nevirapin (Parietti 2007). Typisch für Efavirenz ist außerdem eine Gynäkomastie, die nicht nur psychisch belastend, sondern auch recht schmerzhaft sein kann (Rahim 2004). Kontraindiziert ist Efavirenz zudem in der Schwangerschaft, obwohl die Teratogenität wahrscheinlich nicht sehr hoch ist (Ford 2011). Bei Frauen in gebärfähigem Alter sollte man den Einsatz dennoch vermeiden, insbesondere bei Kinderwunsch ist Nevirapin zu bevorzugen. Im Vergleich zu Nevirapin gibt es dafür seltener Leberprobleme. Seit 2007 gibt es Efavirenz in der fixen Kombination mit TDF+FTC als Atripla®.

Etravirin (Intelence®, früher **TMC-125**) von Janssen-Cilag ist ein Diarylpyrimidin-(DAPY)-Analogon und der erste Zweitgenerations-NNRTI. Die in 2008 erteilte Zulassung beschränkt sich auf vorbehandelte Patienten mit geboosterten PI-Regimen. Etravirin wirkt gut gegen Wildtypen und klassische NNRTI-Resistenzmutationen wie K103N (Andries 2004). Die Resistenz-Barriere liegt offenbar höher als für andere NNRTIs, da Etravirin durch Konformationsänderungen flexibel an die Reverse Transkriptase binden kann (Vingerhoets 2005). Mutationen an der Bindungsstelle des Enzyms können so der Bindung und damit der Wirkung weniger etwas anhaben (Das 2004). Bei Nevirapin-Versagen bleibt Etravirin möglicherweise länger eine Option als nach Efavirenz (Cozzi-Lepri 2012).

In Phase I/II-Studien senkte Etravirin die Viruslast bei therapie-naiven Patienten um 1,99 Logstufen nach einer Woche (Gruzdev 2003), bei NNRTI-Mutationen waren es noch 0,89 Logstufen (Gazzard 2003). In C233, einer Phase II-Studie an 199 vorbehandelten Patienten mit NNRTI- und PI-Mutationen, lag die Viruslast nach 48 Wochen signifikant niedriger als unter Placebo (TMC125 Writing Group 2007). Allerdings nahm die Wirkung mit zunehmenden NNRTI-Resistenzen deutlich ab. Eine weitere Phase II-Studie (C227) brachte einen ersten Rückschlag: in dieser wurde Etravirin gegen einen vom Behandler ausgewählten PI bei 116 Patienten mit NNRTI-Versagen verglichen. Sie wurde vorzeitig abgebrochen, da Etravirin signifikant unterlegen war (Ruxrungtham 2008). Die Firma argumentierte, dass die Baseline-Resistenzen in dieser Studie zahlreicher als erwartet gewesen wären. Außerdem zeigte die

verwendete Formulierung von Etravirin eine geringe Bioverfügbarkeit, die inzwischen deutlich verbessert wurde (Kakuda 2008). Allerdings gelang es bisher nicht, pharmakokinetische Daten mit dem virologischen Erfolg in Verbindung zu bringen (Kakuda 2010).

Zur Zulassung von Etravirin führten zwei Phase III-Studien (DUET-1 und -2). In diesen erhielten insgesamt 1.203 Patienten mit Therapieversagen, einer NNRTI-Resistenz und mindestens drei primären PI-Resistenzen entweder Etravirin oder Plazebo, kombiniert jeweils mit Darunavir/r (Lazzarin 2007, Madruga 2007). Zusätzlich wurden mindestens zwei vom Behandler ausgewählten NRTIs sowie optional T-20 gegeben. Nach 96 Wochen erreichten 57 % unter Etravirin eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 36 % unter Plazebo (Katlama 2010). Allerdings nahm auch in den DUET-Studien die Wirkung mit zunehmender Zahl bestehender NNRTI-Mutationen ab (Tambuyzer 2010, Trottier 2010).

Vertragen wird Etravirin meist gut (Cohen 2009). In den DUET-Studien war die Verträglichkeit mit der von Plazebo vergleichbar. Lediglich der für NNRTIs typische Rash wurde öfter beobachtet (19 versus 11 %), allerdings war er meist mild (Katlama 2009). Im Oktober 2009 verschickte die Firma allerdings einen Rote-Hand-Brief, nachdem es vereinzelt Fälle schwerer Allergien (Toxischer epidermaler Nekrolyse, DRESS-Syndrom) gegeben hatte. Ein Wechsel von Efavirenz auf Etravirin kann helfen, die ZNS-Nebenwirkungen von Efavirenz zu reduzieren und die Lipidprofile zu verbessern (Fätkenheuer 2011, Gazzard 2011, Waters 2011). Patienten, die Efavirenz gut vertragen, sehen allerdings keinen Vorteil durch einen Wechsel (Ngyen 2011).

Relevante Interaktionen mit Methadon oder antiretroviralen Substanzen scheint es nicht zu geben, mit einer Ausnahme: so sinken die Etravirin-Spiegel signifikant, wenn es mit Tipranavir kombiniert wird (Kakuda 2006). Die Dosis liegt bei täglich 400 mg (zweimal täglich eine Tablette zu je 200 mg), die mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollte, um die Resorption zu erhöhen. Die Tabletten können gut aufgelöst werden. Insgesamt ist Etravirin eine wichtige, gut verträgliche Option bei vorbehandelten Patienten mit NNRTI-Resistenzen. Wie alle anderen antiretrovirale Medikamente benötigt auch Etravirin weitere aktive Substanzen, um nicht schnell verbrannt zu werden. Bei NRTI- und NNRTI-Resistenzen reicht es nicht, Etravirin mit neuen oder recycelten NRTIs zu kombinieren – es sollte daher immer mit einem geboosterten PI kombiniert werden.

Rilpivirin (Edurant[®], auch in Eviplera[®], früher TMC-278) wurde im November 2011 zugelassen. Die Substanz ist wie Etravirin ein DAPY-NNRTI (Janssen 2005), hat aber im Gegensatz zu Etravirin eine sehr lange Halbwertszeit von 40 Stunden. Eine Phase IIa-Studie an therapie-naiven Patienten ergab einen mittleren Abfall der Viruslast nach 7 Tagen Monotherapie von 1,2 Logstufen – allerdings zeigte sich zwischen 25 und 150 mg keine dosisabhängige Wirkung (Goebel 2005).

In zwei doppelblind-randomisierten Phase III-Studien (ECHO und THRIVE) wurden 25 mg Rilpivirin gegen Efavirenz bei 1.368 therapie-naiven Patienten untersucht. Nach 48–96 Wochen zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit bei insgesamt sogar besserer Verträglichkeit (Cohen 2011, Molina 2011). Resistenzen bzw. virologisches Versagen wurde allerdings unter Rilpivirin häufiger beobachtet (9,0 versus 5 %) (Cohen 2012). Resistenzen betrafen vor allem NNRTIs (vorwiegend E138K oder K101E), aber auch NRTIs (Rimsky 2012). Im Vergleich zu Efavirenz war das Resistenzrisiko vor allem bei hochvirämischen Patienten erhöht. Aus diesem Grund wurde die offizielle Zulassung für Rilpivirin bislang auf therapie-naive Patienten mit einer Viruslast von unter 100.000 Kopien/ml beschränkt.

Die anfänglich beobachtete QT-Verlängerung unter hohen Dosen Rilpivirin scheint nicht relevant zu sein (Vanveggel 2009), auch das Risiko einer Teratogenität ist gering

(Desmidt 2009). Interessant ist auch eine experimentelle parenterale Nanosuspension, bei der mittels monatlicher Injektionen Rilpivirin-Spiegel erreicht werden, die denen der täglichen Gabe von 25 mg entsprechen (Verloes 2008).

Für vorbehandelte Patienten ist Rilpivirin nicht offiziell zugelassen, obwohl es selbst bei Resistenz-bedingtem NNRTI-Versagen noch in etwa 80 % wirken dürfte (Anta 2012). Dies steht einem breiten Einsatz der Substanz, und zwar auch der fixen Dreifachkombination mit TDF+FTC (Eviplera®), bislang im Wege. Es gibt daher Bestrebungen, eine Erweiterung der Indikation zu beantragen. Im Moment läuft die GS-106 (SPIRIT) Studie, die einen Wechsel von PI-haltigen Regimen auf Eviplera® untersucht. Gilead hat von der FDA zudem die Auflage bekommen, eine Phase-2-Studie durchzuführen, die die Interaktionen von Efavirenz auf Rilpivirin untersucht (GS-111), da durch Aktivierung des Cytochrom P450 CYP3A-Systems der Abbau von Rilpivirin beschleunigt wird.

Als ein gewisser Nachteil im klinischen Alltag kann sich der Umstand erweisen, dass parallel zur Einnahme unbedingt Nahrungsaufnahme erforderlich ist, um eine ausreichende Resorption sicher zu stellen. Ein kalorienreiches Getränk reicht nicht, es muss eine Mahlzeit mit möglichst 500 kcal sein. Bei unregelmäßiger Lebensführung kann dies ein Problem sein.

Literatur zu NNRTIs

Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4680-6.

Anta L, Llibre J, Poveda E, et al. Rilpivirine Resistance Mutations in HIV-1+ Patients Failing NNRTI Therapy: Drug-resistance Database, the Spanish AIDS Research Network. Abstract 710, 19th CROI 2012, Seattle.

Arasteh K, Ward D, Plettenberg A, et al. Twenty-four-week efficacy and safety of switching virologically suppressed HIV-1-infected patients from nevirapine immediate release 200 mg twice daily to nevirapine extended release 400 mg once daily (TRANxITION). *HIV Med*. 2011 Dec 4.

Boltz V, Bao Y, Lockman S, et al. The Risk of Virologic Failure Associated with Low Frequency Nevirapine-resistant Variants in Women Initiating Nevirapine-containing ART Varies Depending on the History of Exposure to sd-Nevirapine: OCTANE/ACTG 5208. Abstract 105, 19th CROI 2012, Seattle.

Boltz VF, Zheng Y, Lockman S, et al. Role of low-frequency HIV-1 variants in failure of nevirapine-containing antiviral therapy in women previously exposed to single-dose nevirapine. *PNAS* 2011, 108:9202-7.

Chu KM, Boule AM, Ford N, et al. Nevirapine-associated early hepatotoxicity: incidence, risk factors, and associated mortality in a primary care ART programme in South Africa. *PLoS One* 2010, 5:e9183.

Clumeck N, Mwamba C, Kabeya K, et al. First-line ART with Lopinavir/ritonavir vs Nevirapine with Tenofovir/Emtricitabine or Zidovudine/Lamivudine in a Developing Country: Week 96 of a Prospective Randomized Trial. Abstract 88LB, 19th CROI 2012, Seattle.

Cohen C, Molina J, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *JAIDS*. 2012 Feb 16. [Epub ahead of print]

Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011, 378:229-37.

Cohen CJ, Berger DS, Blick G, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: 48-week results of a phase IIb trial. *AIDS* 2009, 23:423-6.

Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4.

Cozzi-Lepri A, Paredes, Phillips AN, et al. The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. *HIV Med* 2012, 13:62-72.

Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002, 185: 1062-9.

Cunningham CK, Chaix ML, Rekecivicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV type 1 transmission: a substudy of pediatric ACTG 316. *JID* 2002, 186:181-8.

Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.

Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-456.

- D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1996, 124:1019-30.
- Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related NNRTIs that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem* 2004;47:2550-60.
- De Lazzari E, León A, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008, 9:221-6.
- Dejesus E, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. *Int J Clin Pract* 2011, 65:1240-9.
- Fätkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, et al. Lipid profiles for etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients in the randomized, double-blind SENSE trial. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:685-690.
- Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011, 25:2301-4.
- Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J AIDS* 2002, 29:244-53.
- Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004, 38:430-2.
- Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2011, 16:759-69.
- Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. *AIDS* 2011, 25:2249-58
- Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, et al. An open-label assessment of TMC 125 – new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS* 2003;17:F49-54.
- GESIDA 26/02 Study Group. Failure of Cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 37:1276-1281.
- Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in ART-naïve patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston.
- Gruzdev B, Rakhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects. *AIDS* 2003;17: 2487-94.
- Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004, 350:1850-1861.
- Gutiérrez-Valencia A, Viciano P, Palacios R, et al. Stepped-dose versus full-dose efavirenz for HIV infection and neuropsychiatric adverse events: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009, 151:149-56.
- Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult ACTG collaboration. *Clin Infect Dis* 2006, 43:783-6.
- Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004;18:2391-2400.
- Haim-Boukobza S, Morand-Joubert L, Flandre P, et al. Higher efficacy of nevirapine than efavirenz to achieve HIV-1 plasma viral load below 1 copy/ml. *AIDS* 2011, 25:341-4.
- Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002; 16: 798-9.
- Hirschel B, Perneger T. No patient left behind—better treatments for resistant HIV infection. *Lancet* 2007; 370:3-5.
- Janssen PA, Lewi PJ, Arnold E, et al. In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrile (R278474, rilpivirine). *J Med Chem* 2005, 48:1901-9.
- Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant hiv-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005, 192:16-23.
- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004, 351:229-40.
- Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2008, 13:655-61.
- Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2010, 88:695-703.
- Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther* 2005, 10:489-98.
- Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010, 15:1045-52.
- Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004, 38:e66-72.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.
- Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.

- Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *NEJM* 2010, 363:1499-509.
- MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three HAART strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006, 368:2125-35.
- Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.
- Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS* 2006, 20:2233-6.
- Martin AM, Nolan D, James I, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS* 2005, 19:97-9.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Eng J Med* 2003; 349:1036-46.
- Marzolini C, Telementi A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5.
- Mbugawab LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 12:CD004246.
- McIntyre J, M Hughes M, J Mellors J, et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among antiretroviral-naïve women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. Abstract 153LB, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with NNRTIs. *AIDS* 1997, 11 (suppl A): S157-164.
- Mocroft A, Staszewski S, Weber R, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007;12:325-33.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
- Muro E, Droste JA, Hofstede HT, et al. Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose nevirapine: implications for intervention studies. *J AIDS* 2005; 39:419-421.
- Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011, 25:57-63.
- Parianti JJ, Massari V, Rey D, Poubreau P, Verdon R. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2007;45:263-6.
- Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *AIDS* 2004, 18:1469-71.
- Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Rahim S, Ortiz O, Maslow M, et al. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS Read* 2004, 14:23-4.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-106.
- Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J AIDS* 2012, 59:39-46.
- Ritchie MD, Haas DW, Motsinger AA, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2006, 43:779-82.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303.
- Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, NNRTI-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008, 9:883-96.
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191:825-9.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15.
- Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:339-48.
- Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J AIDS* 2004; 36: 1011-1019.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *NEJM* 1999, 341:1865-73.

- Storfer S, Leith J, Piliero P, Hall D. Analysis of hepatic events within the 2NN study: controlling for ethnicity and CD4+ count at initiation of nevirapine therapy. Abstract PE9.6/2. 10th EACS 2005. Dublin.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9.
- Swaminathan S, Padmapriyadarisni C, Venkatesan P, et al. Efficacy and safety of once-daily nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011, 53:716-24.
- Tambuyzer L, Vingerhoets J, Azijn H, et al. Characterization of genotypic and phenotypic changes in HIV-1 infected patients with virologic failure on an etravirine-containing regimen in the DUET-1 and DUET-2 clinical studies. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26:1197-205.
- TMC125-C223 Writing Group. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. *AIDS* 2007; 21:F1-10.
- Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2: 113-21.
- Trottier B, Di Perri G, Madrugá JV, et al. Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. *HIV Clin Trials* 2010, 11:175-85.
- van den Berg-Wolf M, Hullsiek KH, Peng G, et al. Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV Clin Trials* 2008, 9:324-36.
- Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-14.
- Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99.
- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363:1253-63.
- Vanveggel S, Buelens A, Crauwels H, et al. TMC278 25mg QD has no effect on corrected QT interval in a study in HIV-negative volunteers. Abstract PE7.1/2, 12th EACS 2009, Cologne.
- Vercauteren J, Wensing AM, van de Vijver DA, et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis* 2009, 200:1503-8.
- Verloes R, van't Klooster G, Baert L, et al. TMC278 long acting – a parenteral nanosuspension formulation that provides sustained clinically relevant plasma concentrations in HIV-negative volunteers. Abstract TUPE0042, 17th IAC 2008, Mexico City.
- Vingerhoets J, Azijn H, Franssen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 2005;79:12773-82.
- Waters L, Fisher M, Winston A, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011, 25:65-71.
- Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* 2004, 18:572-4.
- Wit FW, Kesselring AM, Gras L, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2008;
- Wolf E, Koegl C, Theobald T, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity: no increased risk for females or high CD4 count in a single-centre HIV cohort. Abstract H1063, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Wyen C, Hendra H, Vogel M, et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2008.
- Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or NNRTIs: indirect comparison of controlled trials. *BMJ* 2004, 328:249.
- Yuan J, Guo S, Hall D, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]

Proteaseinhibitoren (PIs)

Wirkungsweise

Die HIV-Protease spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polyprotein in seine Untereinheiten. Wird die Protease gehemmt und unterbleibt die proteolytische Aufspaltung, entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. In dem Wissen um die Molekülstruktur der viralen Protease wurden Anfang der 90er die ersten Proteaseinhibitoren (PIs) designt – die Substanzen wurden so modifiziert, dass sie genau in das aktive Zentrum der HIV-Protease passten (Review: Youle 2007).

Proteasehemmer haben Mitte der 90er Jahre die Behandlung der HIV-Infektion revolutioniert. In mindestens drei großen Studien mit klinischen Endpunkten wurde damals die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir gezeigt (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Obgleich die PIs wegen ihrer oft hohen Pillenzahl und Nebenwirkungsprobleme (s.u.) zeitweise in die Kritik gerieten, bleiben sie ein essentieller Bestandteil antiretroviraler Therapien. Mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität der Nukleosidanaloga und durch die Einführung einfach einzunehmender PIs erlebt die Substanzklasse derzeit sogar so etwas wie eine Renaissance – inzwischen werden sogar reine PI-Kombinationen untersucht.

Wie bei den NNRTIs gibt es seit Jahren einen Wettstreit zwischen den beteiligten Firmen um die Frage, welcher PI der wirksamste ist. Die bisher beobachteten Unterschiede in randomisierten Studien sind nicht so groß, als dass sie einzelne PIs kompromittieren würden. Ausnahmen sind die inzwischen vom Markt genommenen Hartgelkapseln Saquinavir sowie Ritonavir als alleiniger PI. Geboosterte PI-Kombinationen sind effektiver als ungeboosterte (siehe unten).

Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und der hohen Pillenzahl haben alle PIs ihre Probleme in der Langzeitbehandlung – sie sind alle mehr oder weniger in die Lipodystrophie und Dyslipidämie involviert (Review: Nolan 2003). Weitere Probleme können Interaktionen bereiten, die unter Ritonavir-geboosterten Regimen zum Teil ganz erheblich sein können. Auch Herzrhythmusstörungen (Anson 2005) und sexuelle Dysfunktion wurden den PIs zugeschrieben (Schrooten 2001), was allerdings nicht unwidersprochen blieb (Lallemant 2002). Alle PIs sind Inhibitoren des CYP3A4-Systems und interagieren mit vielen Medikamenten (siehe Kapitel Interaktionen). Ritonavir ist der stärkste Inhibitor, Saquinavir wohl der schwächste.

Kreuzresistenzen sind relativ ausgeprägt und wurden schon beschrieben, bevor die PIs auf dem Markt waren (Condra 1995). Mit Darunavir und Tipranavir gibt es allerdings seit einigen Jahren zwei PIs der zweiten Generation, die bei den meisten PI-Resistenzen noch gut wirken (siehe unten).

Proteasehemmer „boostern“ – warum und wie?

Ritonavir ist ein sehr potenter Inhibitor des Isoenzym 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom P450-Enzymsystems. Durch die Hemmung dieser gastrointestinalen und hepatischen Enzymsysteme können die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter fast aller PIs deutlich gesteigert („geboostert“) werden: Maximalkonzentration, Tal Spiegel und Halbwertszeit (Kempf 1997). Die Interaktion zwischen Ritonavir und den übrigen PIs ermöglicht daher eine Pillenreduktion, reduziert die Häufigkeit der Einnahme und macht die Resorption teilweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Das tägliche Einnahmeschema wird vereinfacht. Bei einigen PIs ist so erst die Zweimal- oder sogar Einmalgabe möglich geworden.

Gewöhnlich wird die Boosterung mit Ritonavir durch ein „/r“ im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht. Unter geboosterten PIs werden bei therapie-naiven Patienten nur sehr selten Resistenzen beobachtet, die genetische Barriere ist sehr hoch. Dies gilt nicht nur für Lopinavir/r, für das die meisten Daten vorliegen

(Hammer 2006), sondern auch für Fosamprenavir/r (Eron 2006), Atazanavir/r (Malan 2008), Saquinavir/r (Ananworanich 2006) und Darunavir/r (Ortiz 2008). Geboosterte PIs werden deshalb von vielen Behandlern insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast eingesetzt. Einzig eine Boosterung von Nelfinavir ist nicht sinnvoll, weil die Spiegel nur unwesentlich steigen.

Die PI-Boosterung kann möglicherweise helfen, durch die erhöhten Spiegel resistente Virusstämme zu erfassen (Condra 2000). Mindestens eine randomisierte Studie an fast 200 Patienten stellte dieses Konzept allerdings zumindest bei ausgeprägten Resistenzen in Frage. Durch eine TDM-gesteuerte Dosisescalation geboosteter PIs ließ sich in die virologische Effektivität einer Salvage-Therapie jedenfalls nicht überzeugend verbessern (Albrecht 2011).

Die Boosterung mit Ritonavir birgt auch Risiken. So ist die interindividuelle Schwankungsbreite der Plasmaspiegel sehr hoch. Neben den Talspiegeln werden auch die Spitzenspiegel angehoben – was zu vermehrten Nebenwirkungen führen kann. Bei jeder Boosterung, vor allem bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen, sollten daher in Zweifelsfällen (mangelnde Wirksamkeit, Nebenwirkungen) Plasmaspiegel gemessen werden, da das Ausmaß der Interaktionen im Einzelfall nicht vorhergesagt werden kann. Oft werden Dosisanpassungen erforderlich.

Tabelle 2.4: Gängige Proteasehemmer-Dosierungen mit Ritonavir-Boosterung

	Dosen (mg)	Pillen*/Tag	Bemerkung
Atazanavir/r	1 x 300/100	1 x 2	keine Einschränkung
Darunavir/r	2 x 600/100	2 x 2	keine Einschränkung
Darunavir/r	1 x 800/100	1 x 3	nur bei begrenzten DRV-Mutationen
Fosamprenavir/r	2 x 700/100	2 x 2	sollte statt Amprenavir verwendet werden
Fosamprenavir/r	1 x 1400/200	1 x 4	nur in den USA (PI-naive) zugelassen
Indinavir/r	2 x 800/100	2 x 3	kaum noch eingesetzt (Nierensteine)
Lopinavir/r	2 x 400/100	2 x 2	einzigste feste Booster-Kombination
Lopinavir/r	1 x 800/200	1 x 4	nur bei wenigen PI-Mutationen
Saquinavir/r	2 x 1000/100	2 x 3	offiziell zugelassene Boosterung
Tipranavir/r	2 x 500/200	2 x 4	nur bei Vorbehandlung zugelassen

*Pillenzahl jeweils inklusive der Ritonavir-Dosis.

Einzelsubstanzen

Amprenavir (Agenerase®) war im Juni 2000 der fünfte PI in Europa. Er wurde 2004 durch Fosamprenavir (Telzir®, s. unten) ersetzt und vom Markt genommen.

Atazanavir (Reyataz®) war im März 2004 der erste PI auf dem Markt, der einmal pro Tag gegeben werden kann. Bei therapienaiven Patienten war Atazanavir, sowohl ungeboostert als auch geboostert, so effektiv wie Efavirenz (Squires 2004, Daar 2011) oder Nevirapin (Soriano 2011). In der CASTLE-Studie, in der Atazanavir/r gegen Lopinavir/r an 883 therapienaiven Patienten untersucht wurde, war es virologisch ebenfalls mindestens gleichwertig, bei allerdings günstigeren Lipidprofilen und besserer gastrointestinaler Verträglichkeit (Molina 2008+2010). CASTLE führte 2008 zur unbeschränkten Zulassung auch bei therapienaiven Patienten. Obgleich mehrere randomisierte Studien keine Unterschiede zwischen ungeboostertem und geboostertem Atazanavir ergaben (Malan 2008, Squires 2010), wird die Boosterung mit Ritonavir empfohlen. So ist ungeboostertes Atazanavir bei vorbehandelten Patienten etwas schwächer als Lopinavir (Cohen 2005). Geboostert ist es dagegen gleichwertig mit Lopinavir, zumindest bei limitierten PI-Resistenzen (Johnson 2006).

Im Vergleich zu anderen PIs sind die Einflüsse von Atazanavir auf das Lipidprofil weniger ungünstig (Review: Carey 2010). Die Lipide bessern sich, wenn von anderen

PIs auf Atazanavir umgestellt wird (Gatell 2007, Soriano 2008, Mallolas 2009). Neuere Studien lassen allerdings Zweifel aufkommen, ob dies tatsächlich relevant ist. Zudem hat die Boosterung Atazanavirs mit Ritonavir entgegen früheren Berichten doch negative Auswirkungen auf die Lipide (Review: Carey 2010). Gegenüber Darunavir/r scheinen keine relevanten Unterschiede zu bestehen (Aberg 2012), und im Vergleich zum NNRTI Nevirapin wurde das Lipidprofil durch Atazanavir sogar ungünstig beeinflusst (Podzamczar 2011). Auch die Endothelfunktion, als Folge erhöhter Lipide ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wird durch Atazanavir nicht verbessert (Murphy 2010). Derzeit bleibt somit zweifelhaft, ob die teilweise verbesserten Lipide auch zu weniger Myokardinfarkten führen und sich am Ende auch in weniger Lipodystrophie niederschlagen. Eine randomisierte Studie an PI/r-behandelten Patienten zeigte keinen Effekt auf das abdominale Fett durch den Wechsel auf Atazanavir/r (Moyle 2012), eine weitere zeigte im Vergleich zu Efavirenz trendweise sogar eine Vermehrung viszeralen Fetts (McComsey 2011).

Ein Problem von Atazanavir sind die in mehr als 50 % auftretenden Bilirubin-Erhöhungen, die bei etwa einem Drittel Grad 3–4 erreichen und bei Boosterung häufiger auftreten (Squires 2004, Soriano 2008). Einige Patienten entwickeln einen Ikterus. Der Mechanismus ähnelt der Konjugierungsstörung beim Morbus Meulengracht, ein (sonst harmloser) Gendefekt wurde identifiziert (Rotger 2005). Obwohl die Hyperbilirubinämie harmlos sein soll und schwere Hepatotoxizität bislang nur vereinzelt beschrieben wurde (Eholie 2004), sollte man Atazanavir bei Ikterus und erheblicher Bilirubinerhöhung (> 5–6 x über Norm) absetzen. Problematisch sind zudem einige ungünstige Interaktionen. Vor allem bei Kombinationen mit NNRTIs oder Tenofovir sinken die Atazanavir-Spiegel deutlich, weshalb unbedingt Ritonavir gegeben sollte (Le Tiec 2005). Ungünstige Interaktionen gibt es auch mit Protonenpumpenhemmern (siehe Kapitel Interaktionen).

Die Primärresistenz der Substanz liegt bei I50L, einer Mutation, die die Empfindlichkeit von anderen PIs nicht beeinträchtigen soll (Colonna 2003). Andererseits gibt es eine ganze Reihe von Kreuzresistenzen, und bei moderaten PI-Resistenzen ist die Empfindlichkeit vieler Virusisolate reduziert (Schnell 2003).

Darunavir (Prezista® , früher TMC-114) ist ein PI, der von der belgischen Firma Tibotec (inzwischen von Janssen-Cilag bzw. Johnson & Johnson aufgekauft) entwickelt wurde. Angesichts seiner hervorragenden Wirkung gegen PI-resistente Viren (Koh 2003) war Darunavir zunächst eine wichtige Option bei vorbehandelten Patienten mit beschränkten Optionen. In 2008 wurde die Zulassung jedoch auf alle behandlungsbedürftigen HIV-Patienten ausgeweitet (siehe unten). Zwei Phase IIb-Studien, POWER 1 (USA) und 2 (Europa) führten im Juni 2006 in den USA und im Februar 2007 in Europa zur beschleunigten Zulassung für vorbehandelte Patienten. In die POWER-Studien waren fast 600 Patienten aufgenommen worden (Clotet 2007). Die Vorbehandlung war mit drei Klassen und im Median 11 Substanzen intensiv, es bestanden zahlreiche Resistenzen. Getestet wurden mehrere Ritonavir-geboosterte Darunavir-Dosen gegen einen geboosterten Vergleichs-PI. In der 600 mg Gruppe (600/100 BID) blieb die Viruslast bei immerhin 46 % auch nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml – ein im Vergleich zum Kontroll-PI (10 %) signifikant besseres Ergebnis. Auch in den DUET-Studien, in denen Darunavir mit Etravirin (siehe dort) kombiniert wurde, überzeugte die Substanz im Salvage-Bereich.

Schon bei moderater Vorbehandlung war Darunavir zum Beispiel Lopinavir überlegen. In der TITAN-Studie an 595 überwiegend mit PIs vorbehandelten (jedoch Lopinavir-naiven) Patienten hatten 71 % nach 48 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 60 % unter Lopinavir (Madruga 2007). Die Überlegenheit zeigte sich für alle untersuchten Patientengruppen. Virologisches Versagen und auch

Resistenzen gegen begleitende Substanzen waren unter Darunavir deutlich seltener; interessanterweise wurde die Effektivität nicht durch PI-Mutationen kompromittiert (De Meyer 2008+2009). In 2008 wurde die Indikation schließlich auf therapienaive Patienten ausgeweitet. In der ARTEMIS-Studie war Darunavir auch bei einmal täglicher Gabe mindestens so effektiv wie Lopinavir (Ortiz 2008, Mills 2009). Die Einmalgabe scheint übrigens auch bei vorbehandelten Patienten möglich, wenn keine Darunavir-Resistenzen bestehen (De Meyer 2008, Cahn 2011).

Darunavir wird gut vertragen. PI-typische gastrointestinale Nebenwirkungen sind moderat, die Diarrhoen sogar eher milder als bei anderen PIs (Clotet 2007, Madruga 2007). Dyslipidämien und Leberwerterhöhungen scheinen kaum eine Rolle zu spielen. Dafür entwickeln etwa 5–15 % der Patienten einen Rash. Relevante Interaktionen bestehen mit Lopinavir – die Plasmaspiegel von Darunavir sinken, die Kombination ist zu vermeiden. Dies gilt auch für Sildenafil und Östrogenpräparate. Natürlich ist auch die Wirkung von Darunavir nicht grenzenlos. Insgesamt 11 Resistenzmutationen wurden aus den POWER-Studien identifiziert. Sie liegen überwiegend an den Codons 32, 47, 50 und 87 (De Meyer 2006), ab 3 Mutationen nimmt die Effektivität deutlich ab (Pozniak 2008). Weil Darunavir strukturell Fosamprenavir ähnelt, ist auch das Resistenzprofil relativ überlappend, was allerdings durch den sehr hohen klinischen Cut-off Darunavirs ausgeglichen wird und klinisch wahrscheinlich nicht bedeutsam ist (Parkin 2008). Eine Vorbehandlung mit Amprenavir oder Fosamprenavir scheint die Wirkung Darunavirs nicht zu kompromittieren. Angesichts der hohen Resistenzbarriere der Substanz scheint sogar ein Einsatz als Monotherapie möglich (siehe unten).

Fosamprenavir (Telzir[®], USA: Lexiva[™]) ist als Kalzium-Phosphatester besser löslich und resorbierbar als Amprenavir. Dies bedeutet vor allem weniger Pillen. Fosamprenavir wurde im Juli 2004 zugelassen. Die Dosis ist 2 x 700 mg Fosamprenavir plus 2 x 100 mg Ritonavir täglich (2 x 2 Pillen). Eine ungeboosterte Dosis (2 x 1400 mg täglich) oder auch die einmal tägliche Gabe (1 x 1400 mg plus 200 mg Ritonavir) sind in Europa nicht offiziell zugelassen. Eine randomisierte Studie (MERIT) konnte zwar die Gleichwertigkeit, aber nicht die von der europäischen EMEA geforderte Überlegenheit der einmal täglichen Gabe zeigen, weshalb die Firma ViiV nun die Erweiterung der Zulassung auf die Einmalgabe in Europa nicht weiter verfolgt. Wenn man Fosamprenavir trotzdem unbedingt einmal täglich geben will, reichen wohl auch 100 mg Ritonavir (Hicks 2009).

Mehrere Studien haben Fosamprenavir mit anderen PIs verglichen. Bei *therapienaiven* Patienten in der SOLO-Zulassungsstudie war geboostertes Fosamprenavir/r einmal täglich in etwa so wirksam wie Nelfinavir (Gathe 2004), in der relativ kleinen ALERT-Studie so wirksam wie Atazanavir/r (Smith 2006). Resistenzen unter Fosamprenavir/r traten auch nach 48 Wochen nicht auf (MacManus 2004). In der KLEAN-Studie (Eron 2006) waren bei therapienaiven Patienten keine Unterschiede gegenüber Lopinavir/r zu sehen, übrigens auch nicht hinsichtlich der Verträglichkeit (schwere Diarrhoen, Cholesterinerhöhungen). Bei *vorbehandelten* Patienten in CONTEXT zeigte sich eine etwas (nicht signifikant) geringere Wirkung von Fosamprenavir/r gegenüber Lopinavir/r (Elston 2004).

Fosamprenavir spielt derzeit eher eine untergeordnete Rolle. Ein echter Vorteil gegenüber anderen PIs ist nicht zu entdecken. Ein Vorteil mag sein, dass es keine Restriktionen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme gibt. Wichtig: Efavirenz und Nevirapin können die Plasmaspiegel deutlich (und wahrscheinlich klinisch relevant) senken, wenn Fosamprenavir nicht mit Ritonavir geboostert wird.

Indinavir (Crixivan[®]) ist einer der ältesten PI, der anfänglich sehr erfolgreich war (Gulick 1997, Hammer 1997), in einem direkten Vergleich mit Efavirenz allerdings

schwächer abschnitt (Staszewski 1999). Hauptproblem ist die mäßige Verträglichkeit: in 5–25 % tritt eine Nephrolithiasis auf (Meraviglia 2002), weshalb eine gute Hydratation notwendig ist (mindestens 1,5 Liter täglich). Ungeboostert muss Indinavir zudem dreimal täglich auf nüchternen Magen eingenommen werden (Haas 2000), unter der Boosterung 2 x 800/100 mg Indinavir/r treten allerdings mehr Nebenwirkungen auf (Voigt 2002). Spezifisch für Indinavir sind Hautprobleme, die an Retinoid-Therapie erinnern: Alopezie, trockene Haut, einwachsende Nägel. Eine asymptomatische Hyperbilirubinämie ist ebenfalls häufig. Obwohl bei Boosterung und mittels Spiegelmessung oft die Dosis reduziert werden kann und damit die Toxizität sinkt (Wasmuth 2007), spielt Indinavir heute so gut wie keine Rolle mehr.

Lopinavir/r (Kaletra®) ist seit der Zulassung im April 2001 der bislang einzige PI mit einer festen Boosterdosis Ritonavir, die die Lopinavir-Konzentration um mehr als das 100-fache erhöht (Sham 1998). Durch die 2006 eingeführten Tabletten, die die bisherigen Weichkapseln ersetzen (Gathe 2008), wurde eine Reduktion der täglichen Pillenzahl möglich. Lopinavir ist einer der am meisten verschriebenen PIs weltweit und seit Oktober 2009 auch für die Einmalgabe zugelassen, nachdem mehrere Studien eine vergleichbare Effektivität und Verträglichkeit gezeigt hatten (Molina 2007, Gathe 2009, Gonzalez-Garcia 2010). Allerdings gibt es auch Indizien für eine doch etwas schwächere Wirkung der Einmalgabe (Ortiz 2008, Flexner 2010). Es wird daher empfohlen, Lopinavir nur dann einmal täglich einzusetzen, wenn die Zahl der PI-Resistenzen begrenzt ist.

Bei *therapienaiven* Patienten war Lopinavir/r in einer doppelblind randomisierten Studie ungeboostertem Nelfinavir signifikant überlegen (Walmsley 2002), weshalb es lange als der PI der ersten Wahl galt. Große, randomisierte Studien wie KLEAN, GEMINI, ARTEMIS oder CASTLE haben jedoch gezeigt, dass keinen Vorteil im Vergleich zu anderen geboosterten PIs wie Fosamprenavir (Eron 2006), Saquinavir (Walmsley 2009) oder Atazanavir (Molina 2008) besteht. In ACTG 5142 war Lopinavir/r sogar Efavirenz unterlegen (Riddler 2008), möglicherweise aufgrund der schlechteren Verträglichkeit.

Bei *vorbehandelten* Patienten schnitt Lopinavir/r im Vergleich zu geboostertem Saquinavir (in der alten Fortovase®-Formulierung) in einer offen randomisierten Studie (MaxCmin2) etwas besser ab, vor allem hinsichtlich Verträglichkeit, aber auch im Hinblick auf Therapieversagen (Dragstedt 2005). Dagegen war es in zwei randomisierten Studien virologisch nicht eindeutig besser als geboostertes Atazanavir (Johnson 2006) bzw. Fosamprenavir (Elston 2004) – die Patientenzahl war in diesen Studien jedoch relativ klein. Im Vergleich zu Darunavir war die Wirkung sogar schwächer (Madruga 2007, De Meyer 2009).

Resistenzen unter Lopinavir/r-Primärtherapie sind selten, aber grundsätzlich möglich (Kagan 2003, Conradie 2004, Friend 2004). Lopinavir/r hat eine hohe genetische Resistenzbarriere, und wahrscheinlich sind mindestens 6–8 kumulative PI-Resistenzen für ein Therapieversagen nötig (Kempf 2002). Lopinavir/r kommt daher sogar für Monotherapien in Frage (siehe Kapitel 6). Wesentliches Problem von Lopinavir sind gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhoe), die unter Once Daily möglicherweise häufiger sind (Johnson 2006). Hinzu kommen neben der Lipodystrophie die oft beachtlichen Dyslipidämien, die ausgeprägter sind als unter Atazanavir (Molina 2008, Mallolas 2009), Darunavir (Mills 2009) und Saquinavir (Walmsley 2009), allerdings wohl nicht mehr als unter Fosamprenavir (Eron 2006). Auch sind zahlreiche Interaktionen zu bedenken (siehe Kapitel Interaktionen). In Kombination mit Efavirenz und Nevirapin muss die Dosis erhöht werden.

Nelfinavir (Viracept®) war 1998 der vierte PI auf dem Markt. Die Dosis von 2 x 5 Kapseln/Tag ist so effektiv wie 3 x 3 Kapseln/Tag, eine Boosterung mit Ritonavir

verbessert die Spiegel nicht. Die wichtigste Nebenwirkung sind die zum Teil erhebliche Diarrhoen. Im Vergleich zu NNRTIs oder anderen PIs ist Nelfinavir weniger potent: Gezeigt wurde dies u.a. für Efavirenz (Albrecht 2001, Robbins 2003) und Lopinavir/r (Walmsley 2002). Die Formulierung Nelfinavir 625 mg (reduziert die Pillenzahl auf 2 x 2 täglich) von Pfizer ist hierzulande nur als Import erhältlich. In Europa, wo Roche die Rechte hat, spielt Nelfinavir praktisch keine Rolle mehr.

Ritonavir (Norvir®) war der erste PI, dessen Wirkung anhand klinischer Endpunkte belegt wurde (Cameron 1998). Als alleiniger PI ist Ritonavir dennoch obsolet, da es einfach zu schlecht vertragen wird. Vor allem gastrointestinale Beschwerden und periorale Parästhesien sind oft sehr störend. Ritonavir wird daher heute ausschließlich zum Boostern anderer PIs verwendet. In der dafür üblichen „Baby-Dose“ (2 x 100 mg) wird es besser vertragen. Ritonavir inhibiert über das Cytochrom p450-System seinen eigenen Metabolismus. Aufgrund der starken Enzyminduktion bestehen zahlreiche Interaktionen, und viele Medikamente sind bei gleichzeitiger Ritonavir-Gabe kontraindiziert (siehe Kapitel „Interaktionen“). Auch metabolische Störungen sind häufiger als unter anderen PIs. Vorsicht ist bei Leberfunktionsstörungen geboten. Seit 2010 stehen statt der bisherigen Kapseln neue Tabletten zur Verfügung, bei denen eine Kühlung nicht mehr erforderlich ist.

Saquinavir (Invirase 500®, früher Invirase®, Fortovase®) war im Dezember 1995 der erste zugelassene PI und ist bis heute eine der wenigen Substanzen, deren Wirkung anhand klinischer Endpunkte die Wirkung nachgewiesen wurde (Stellbrink 2000). Durch Boosterung mit Ritonavir und gleichzeitige Nahrungsaufnahme werden die Plasmaspiegel deutlich erhöht. Saquinavir wird insgesamt gut vertragen. Die früheren Hardgel-(Invirase®) und Softgel (Fortovase®)-Kapseln wurden 2005 durch Invirase 500®-Tabletten ersetzt, durch die sich bei gleicher Pharmakokinetik (Bittner 2005) die tägliche Pillenzahl auf sechs reduziert (2 x 2 à 500 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir). Studien aus der Fortovase®-Zeit sind wahrscheinlich nicht ohne weiteres auf Invirase 500® übertragbar, weshalb sie hier nicht besprochen werden sollen. In der GEMINI-Studie wurde geboostertes Invirase 500® bei 330 therapie-naiven Patienten gegen Lopinavir/r getestet. Gravierende Unterschiede waren nach 48 Wochen nicht zu sehen (Walmsley 2009). Die Lipidveränderungen fielen unter Saquinavir etwas moderater aus, auch Diarrhoen waren etwas weniger ausgeprägt. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren allerdings in beiden Armen gleich hoch. Saquinavir ist somit ein gut verträglicher PI mit einer langen Entwicklungsgeschichte. Ein Vorteil ist allerdings – bei höheren Pillenzahlen – gegenüber anderen PIs wie Atazanavir, Darunavir oder Lopinavir nicht zu entdecken.

Tipranavir (Aptivus®) ist der erste nicht-peptidische PI, der im Juli 2005 in Europa für mehrfach vorbehandelte Patienten zugelassen wurde. Die mäßige orale Bioverfügbarkeit erfordert die Boosterung mit Ritonavir, verwendet werden sollten 2 x 200 mg (2 x 2) Ritonavir (McCallister 2004), jeweils zum Essen eingenommen.

Tipranavir zeigt eine gute Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren (Larder 2000). Selbst bei den Resistenzmutationen L33I/V/F, V82A/F/L/T und I84V hat Tipranavir noch beachtliche Effekte. Allerdings ist die Wirkung nicht unbegrenzt – bei einer Kombination dieser Mutationen ist die Empfindlichkeit reduziert (Baxter 2006).

Zur Zulassung führten zwei Phase-III-Studien (RESIST-1 in den USA und RESIST-2 in Europa) an 1.483 intensiv vorbehandelten Patienten. Einschlusskriterien waren eine Viruslast von mindestens 1.000 Kopien/ml und mindestens eine primäre PI-Mutation. Alle Patienten erhielten entweder Tipranavir oder einen Vergleichs-PI, jeweils kombiniert mit einer je nach Resistenzlage optimierten Therapie. Nach 48 Wochen war Tipranavir dem Vergleichsarm immunologisch und virologisch überlegen (Hicks 2006). Wesentliche Nebenwirkungen sind Dyslipidämien, die in den

RESIST-Studien ausgeprägter waren als unter Vergleich-PIs (Grad 3–4 Erhöhungen der Triglyceride: 22 versus 13 %), sowie teilweise deutliche Erhöhungen der Transaminasen (Grad 3–4: 7 versus 1 %). Lipide und Transaminasen sollten unter Tipranavir beobachtet werden. Bei therapienaiven Patienten, in denen Tipranavir mit Lopinavir verglichen wurde, schnitt es vor allem aufgrund seines Nebenwirkungsprofils schlechter ab (Cooper 2006). Es ist daher nicht damit zu rechnen, dass die aktuelle Indikation („mehrfach vorbehandelte Erwachsene mit Viren, die gegen mehrere PIs resistent sind“) erweitert wird. Bei deutlich erhöhten Transaminasen (5–10 fach) sollte es abgesetzt bzw. gar nicht erst begonnen werden.

Hinzu kommen einige ungünstige Interaktionen (siehe Interaktions-Kapitel): Die Spiegel von Lopinavir, Saquinavir, Atazanavir und Amprenavir fallen signifikant ab, so dass eine Doppel-PI-Strategie mit Tipranavir nicht in Frage kommt. Die Spiegel von Abacavir, AZT und Etravirin sinken ebenfalls, so dass diese Kombinationen auch eher nicht zu empfehlen sind. DDI muß in zweistündigem Abstand eingenommen werden, die Kombination mit Delavirdin kontraindiziert.

Tipranavir ist heute eine wichtige Option für mehrfach vorbehandelte Patienten mit PI-resistenten Viren. Ein direkter Vergleich mit Darunavir wurde beendet, da die Rekrutierung zu schleppend verlief. Die bislang angestellten Quervergleiche sind angesichts der heterogenen Patientenpopulationen in den RESIST-(Tipranavir) bzw. POWER-(Darunavir) Studien wenig aussagekräftig.

Literatur zu Proteasehemmern

- Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
- Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. *HIV Clin Trials* 2011, 12:201-14.
- Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-naive patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. *Antivir Ther*. 2006;11:631-635.
- Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005, 365:682-6.
- Baxter J, Schapiro J, Boucher C, Kohlbrenner V, Hall D, Scherer J, Mayers D. Genotypic changes in HIV-1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. *J Virol* 2006, 80:10794-10801.
- Bittner B, Riek M, Holmes B, Grange S. Saquinavir 500 mg film-coated tablets demonstrate bioequivalence to saquinavir 200 mg hard capsules when boosted with twice-daily ritonavir in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2005, 10:803-10.
- Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011, 25:929-939.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Carey D, Amin J, Boyd M, Petoumenos K, Emery S. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010, 69:1878-88.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. *Lancet* 2007;369:1169-78.
- Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1683-92.
- Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:1324-33.
- Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 758-65.
- Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569-71.
- Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naive patient. *AIDS* 2004, 18:1084-5.
- Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naive patients: results of BI 1182.33. Abstract PL13.4. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.

- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-456.
- De Meyer S, Hill A, Picchio G, DeMasi R, De Paepe E, de Béthune MP. Influence of baseline protease inhibitor resistance on the efficacy of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in the TITAN trial. *J AIDS* 2008, 49:563-4.
- De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, et al. Characterization of virologic failure patients on darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS* 2009, 23:1829-40.
- De Meyer SM, Spinosa-Guzman S, Vangeneugden TJ, de Béthune MP, Miralles GD. Efficacy of once-daily darunavir/ritonavir 800/100 mg in HIV-infected, treatment-experienced patients with no baseline resistance-associated mutations to darunavir. *J AIDS* 2008, 49:179-82.
- Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 2005, 10:735-43.
- Eholie SP, Lacombe K, Serfaty L, et al. Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking atazanavir. *AIDS* 2004, 18:1610-1.
- Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
- Eron J, Yeni P, Gather J, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:476-482.
- Flexner C, Tierney C, Gross R, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1041-52.
- Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a rit/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004, 18:1965-6.
- Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based HAART in pts with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted PI treatment regimen: the SWAN Study. *CID* 2007;44:1484-92.
- Gathe J, Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J AIDS* 2009 Feb 16.
- Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004, 18:1529-37.
- Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010;15:993-1002.
- González-García J, Cohen D, Johnson M, et al. Short communication: Comparable safety and efficacy with once-daily versus twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir DF in antiretroviral-naïve, HIV type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26:841-5.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9.
- Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000, 14: 1973-8.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2006;296:827-843.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.
- Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:169-80.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006, 368:466-475.
- Hicks CB, DeJesus E, Sloan LM, et al. Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Mar 25.
- Kagan RM, Shenderovich M, Ramnarayan K, Heseltine PNR. Emergence of a novel lopinavir resistance mutation at codon 47 correlates with ARV utilization. *Antivir Ther* 2003, 8:S54.
- Kempf DJ, Isaacs JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in PI-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antiviral Therapy* 2002, 7:165-174.
- Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60.
- Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. *Antimicrob Ag Chemo* 2003; 47: 3123-3129. <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123>
- Lallemant F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J AIDS* 2002, 30: 187-90.

- Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8.
- Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet* 2005, 44:1035-50.
- MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS* 2004, 18:651-5.
- Madruca JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370:49-58.
- Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J AIDS* 2008, 47:161-7.
- Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J AIDS* 2008; 47:161-167.
- Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J AIDS* 2009, 51:29-36.
- McCallister S, Valdez H, Curry K, et al. A 14-day dose-response study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir in treatment-naive HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 35:376-82.
- McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011, 53:185-96.
- Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. *AIDS* 2002, 16:2089-2093.
- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. 30. *AIDS* 2009, 23:1679-88.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372:646-655.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J AIDS* 2010, 53:323-32.
- Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1505-14.
- Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard PM, et al. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antivir Ther.* 2012 Mar 2.
- Murphy RL, Berzins B, Zala C, et al. Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:885-90.
- Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003, 63:2555-74.
- Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004, 18:2137-2144.
- Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22:1389-1397.
- Parkin N, Stawiski E, Chappey C, Coakley E. Darunavir/amprenavir cross-resistance in clinical samples submitted for phenotype/genotype combination resistance testing. Abstract 607, 15th CROI 2008, Boston.
- Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naive HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Béthune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24:1275-80.
- Ridder SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-2106.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2293-303.
- Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in ART-naive HIV-1-infected patients. *JAIDS* 2004, 35:22-32.
- Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* 2005, 192:1381-6.
- Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003, 17:1258-61.
- Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2304-15.

- Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3218-24.
- Smith K, Weinberg W, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of once-daily boosted fosamprenavir or atazanavir with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients: 24-week results from COL103952 (ALERT). Abstract H-1670, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:339-48.
- Soriano V, García-Gasco P, Vispo E, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:200-5.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Safety and efficacy of a 36-week induction regimen of abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2010, 11:69-79.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010, 24:2019-27.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73.
- Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
- Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282.
- Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J AIDS* 2009 Feb 12.
- Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50:367-74.
- Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039-46.
- Wasmuth JC, Lambert I, Voigt E, et al. Maintenance of indinavir by dose adjustment in HIV-1-infected patients with indinavir-related toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:901-8.
- Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1195-205.

Entry-Inhibitoren

Wirkungsweise

Bei dem Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:

1. Die Bindung von HIV über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor („Attachment“)
2. Die Bindung an Korezeptoren und schließlich
3. Die Fusion von Virus und Zelle

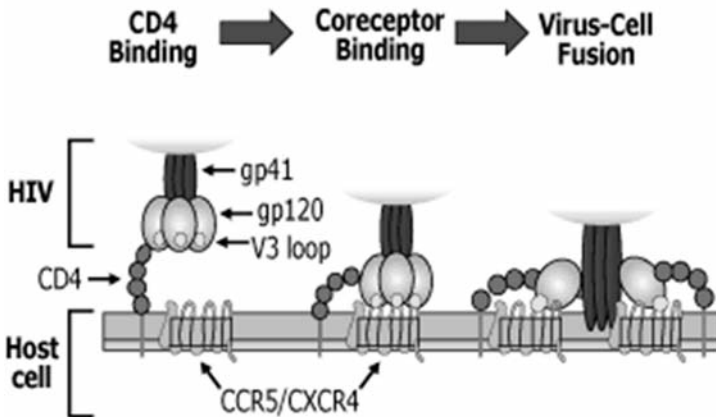


Abbildung 1: Der Eintritt von HIV in die Wirtszelle („host cell“) mit den drei entscheidenden Schritten (Grafik mit freundlicher Genehmigung aus: Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. PNAS 2003, 100:10598-602).

Alle drei Schritte des Eintritts können medikamentös gehemmt werden. Schritt 1 wird durch Attachment-Inhibitoren verhindert, Schritt 2 durch Korezeptorantagonisten blockiert, Schritt 3 durch Fusions-Inhibitoren gehemmt. Alle drei Wirkstoffklassen, Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten (hier sind je nach Korezeptor noch CCR5- und CXCR4-Antagonisten zu unterscheiden) und Fusions-Inhibitoren, werden zum jetzigen Zeitpunkt sehr vereinfachend als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Diese waren nach den NRTIs, NNRTIs und den PIs die vierte Wirkstoffklasse in der antiretroviralen Therapie. Wesentlicher Unterschied zu diesen Medikamenten ist die Tatsache, dass die Entry-Inhibitoren nicht intrazellulär wirken, sondern bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Replikationszyklus von HIV ansetzen – ein Umstand, von dem man sich generell eine bessere Verträglichkeit erhofft.

Während die Attachment-Inhibitoren noch in klinischer Erprobung sind, gibt es mit Maraviroc in der Gruppe der Korezeptorantagonisten und mit T-20 als erstem Fusionsinhibitor bereits zugelassene Präparate. Maraviroc und T-20 werden in diesem Kapitel besprochen, für weitere Entry-Inhibitoren sei auf das nächste ART-Kapitel 2013/2014 verwiesen.

Korezeptorantagonisten

Allgemeines

Neben dem CD4-Rezeptor braucht HIV für den Eintritt in die Zielzelle so genannte Korezeptoren. Die beiden wichtigsten sind CCR5 und CXCR4, die Mitte der 90er Jahre entdeckt wurden (Alkhatib 1996, Deng 1996, Doranz 1996). Benannt wurden diese Rezeptoren nach ihren natürlichen Chemokinen, die normalerweise an sie binden. Deren Nomenklatur leitet sich von der Aminosäuresequenz ab. Bei CCR5-

Rezeptoren sind es die „CC-Chemokine“ MIP und RANTES, bei CXCR4-Rezeptoren ist es das „CXC-Chemokin“ SDF-1.

HIV-Varianten benutzen entweder CCR5- oder CXCR4-Rezeptoren für den Eintritt in die Zielzelle. Entsprechend ihrem Rezeptortropismus werden HIV-Varianten als R5 bezeichnet, wenn sie CCR5 als Korezeptor benutzen; Viren mit einer Präferenz für CXCR4 heißen dagegen X4-Viren. R5-Viren sind Viren, die vorwiegend Makrophagen infizieren (früher: „M-trope“ Viren), X4 Viren infizieren vorwiegend T-Zellen (früher: „T-trope“ Viren). „Dualtrope“ Viren können beide Rezeptoren benutzen, darüber hinaus gibt es noch Mischpopulationen von R5- und X4-Viren. Bei den meisten HIV-Patienten sind in den frühen Infektionsstadien R5-Viren zu finden; X4-Viren, die wahrscheinlich auch ein breiteres Spektrum von Zellen infizieren können, treten erst in späten Stadien auf. Sie kommen außerdem fast nur in X4/R5-Mischpopulationen vor, reine X4-Populationen sind sehr selten. Der Tropismuswechsel von R5 zu X4 geht häufig mit einer Krankheitsprogression einher (Connor 1997, Scarlatti 1997).

Bei einigen Menschen besteht eine angeborene, reduzierte Expression des CCR5-Rezeptors. Diese ist meist auf eine 32-Basenpaar-Deletion im CCR5-Gen (Δ 32-Mutation) zurückzuführen. Menschen mit einem solchen Gendefekt infizieren sich schlechter mit HIV, bei einer Infektion verläuft die Progression zu AIDS langsamer (Dean 1996, Liu 1996, Samson 1996). Das Fehlen des CCR5-Rezeptors aufgrund dieses Gendefekts bleibt offenbar sonst weitgehend ohne Krankheitswert. Die medikamentöse CCR5-Rezeptor-Blockade durch so genannte CCR5-(Korezeptor)-Antagonisten ist somit ein attraktives therapeutisches Ziel. In 2008 wurde der Fall eines HIV-Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und allogener Stammzelltransplantation veröffentlicht, dessen gesunder Stammzellspender homozygot für die Δ 32-Mutation war – nach der Transplantation blieb die Viruslast auch ohne ART über inzwischen mehr als vier Jahre unter der Nachweisgrenze (Hütter 2009, Allers 2011). Bei therapienaiven Patienten liegen in etwa 80–90% vor, bei vorbehandelten sind es etwa 50 % (Hoffmann 2007). Der Rezeptor-Tropismus korreliert mit dem Infektionsstadium. Je höher die CD4-Zellen und je niedriger die Viruslast, um so eher liegen R5-Viren vor (Moyle 2005, Brumme 2005). Reine X4-Populationen gibt es dagegen fast nur in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Oberhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l sind sie nur in 6 % zu finden, bei weniger als 25 CD4-Zellen/ μ l dagegen in über 50 % der Patienten (Brumme 2005).

Dies bedeutet, dass CCR5-Antagonisten eher früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden sollten. Als Salvage-Strategie sind sie bei vielen Patienten mit fortgeschrittener Infektion (und X4-Viren) oft ungeeignet. Ihre Rolle dürfte eher im „Ersatz“ herkömmlicher antiretroviraler Substanzen liegen, wenn es zum Beispiel darum geht, die mitochondriale Toxizität zu reduzieren.

Tropismus-Test

Zwar scheinen CCR5-Antagonisten bei X4/R5-Mischpopulationen ohne negative Effekte zu bleiben (siehe unten), doch ist schon allein aus Kostengründen ein Test vor Therapie notwendig, um individuell zu klären, ob der Einsatz eines CCR5-Antagonisten überhaupt Sinn macht. Es besteht zudem die Möglichkeit, dass bei einer Nicht-Wirksamkeit des CCR5-Antagonisten die ganze ART wackelt und neue Resistenzen acquirit werden. Deshalb hat sich mittlerweile ein neuer Laborzweig etabliert, der ausschliesslich zum Ziel hat, zuverlässig vorherzusagen, welchen Korezeptor eine Viruspopulation benutzt. Mehr Informationen dazu finden sich im Resistenz-Kapitel.

Für eine *phänotypische* Tropismusbestimmung stehen vor allem mit dem Trofile® (Monogram Biosciences), aber auch mit Phenoscript® (VIRalliance) oder XtrackC/

PhenX-R® (inPheno) kommerzielle Assays zur Verfügung. Diese Tests sind jedoch kompliziert, gelingen nur bei mindestens 500–1000 Viruskopien/ml und dauern mehrere Wochen. Eine neue Version, Trofile ES® (enhanced sensitivity) erfasst bereits sehr kleine Mengen an dualtropen oder X4-Viren. Durch die dadurch bessere Vorhersage des Tropismus wird wahrscheinlich auch die Effektivität der CCR5-Antagonisten erhöht (Saag 2008, Su 2008).

Die technisch einfachere und kostengünstigere *genotypische* Tropismusbestimmung wurde inzwischen validiert (Sierra 2007). Dabei konzentriert man sich auf die V3 Schleife des Hüllproteins gp120, da HIV mit dieser Region an den Korezeptor bindet (Jensen 2003, Briz 2006). Allerdings scheint der Tropismus nicht nur durch die Sequenz der V3 Schleife determiniert zu werden – Viren mit identischer V3-Schleife können sich im Tropismus unterscheiden (Huang 2006, Low 2007). Dennoch scheint die genotypische Tropismus-Testung geeignet, den aufwändigen phänotypischen Trofile-Assay ersetzen zu können (Poveda 2009, Swenson 2011).

CCR5-Antagonisten kamen bisher trotz ihrer bislang guten Verträglichkeit für die vielen Patienten, die unter anderen Substanzen an Nebenwirkungen leiden, nicht in Frage, solange die Viruslast gut supprimiert war – die phänotypische Testung erfordert eine Viruslast von mindestens 1.000 Kopien/ml. Genotypische Tests benötigen wahrscheinlich weniger Viren. Aktuell wird versucht, den Tropismus auch aus proviraler DNA bei Patienten mit geringer Viruslast zu bestimmen. Diese Methode untersucht somit das Erbgut von HIV, das in das Genom infizierter Zellen integriert ist. Erste Erfahrungen zeigen, dass dies möglich und vor allem auch sinnvoll ist (Soulié 2010, Bellecave 2012). Die Kostenerstattung für den Tropismustest ist noch immer nicht geklärt – die Maraviroc-Herstellerfirma ViiV ist inzwischen nicht mehr bereit, die Kosten zu übernehmen, weshalb jetzt individuelle Anfragen an die Krankenkassen notwendig sind.

Tropismus-Shift und andere Konsequenzen

Unter CCR5-Antagonisten ist oft bei Patienten, deren Therapie virologisch nicht erfolgreich ist, ein selektionsbedingter Shift hin zu X4-Viren zu beobachten. Diese X4-tropen Viren entstehen aber wohl nur sehr selten tatsächlich neu, sondern werden wahrscheinlich aus präexistenten Pools selektioniert (Westby 2006). In einer Pilotstudie, in der Patienten mit X4/R5-Mischpopulationen Maraviroc erhielten, waren die CD4-Zellen gegenüber Placebo sogar erhöht (Saag 2009) – eine durch den X4-Shift bedingte HIV-Progression unter CCR5-Antagonisten scheint also eher unwahrscheinlich.

Was für Konsequenzen könnte die CCR5-Blockade sonst noch haben? Obwohl Patienten mit dem angeborenem $\Delta 32$ -Gendefekt für den CCR5-Rezeptor normalerweise gesund sind, gibt es Befürchtungen, dass eine medikamentöse Blockade dieser Rezeptoren negative Folgen haben könnte – Motto: zu irgendetwas muss dieser Chemokin-Rezeptor doch schließlich gut sein. Menschen mit der $\Delta 32$ -Deletion sind deshalb in zahllosen Studien untersucht worden, ob bei ihnen bestimmte Erkrankungen häufiger oder möglicherweise sogar seltener sind als bei Patienten ohne diesen Gendefekt. Am intensivsten diskutiert wurde ein vermehrtes Auftreten von West-Nil-Virusinfektionen (Glass 2006) oder FSME (Kindberg 2008). Dagegen scheint die $\Delta 32$ -Deletion protektiv für Rheuma zu sein (Review: Prahalad 2006), weshalb Maraviroc sogar bereits, wenn auch ohne Erfolg, in einer randomisierten Studie bei rheumatoider Arthritis getestet wurde (Fleishaker 2012).

Insgesamt ist die Studienlage derzeit jedoch noch so heterogen, dass nicht von einer eindeutigen Assoziation des Gendefekts mit bestimmten Erkrankungen gesprochen werden kann. Allerdings ist angesichts der zeitlich begrenzten Erfahrungen mit CCR5-Antagonisten Wachsamkeit geboten. Überdies könnte das Andocken an den

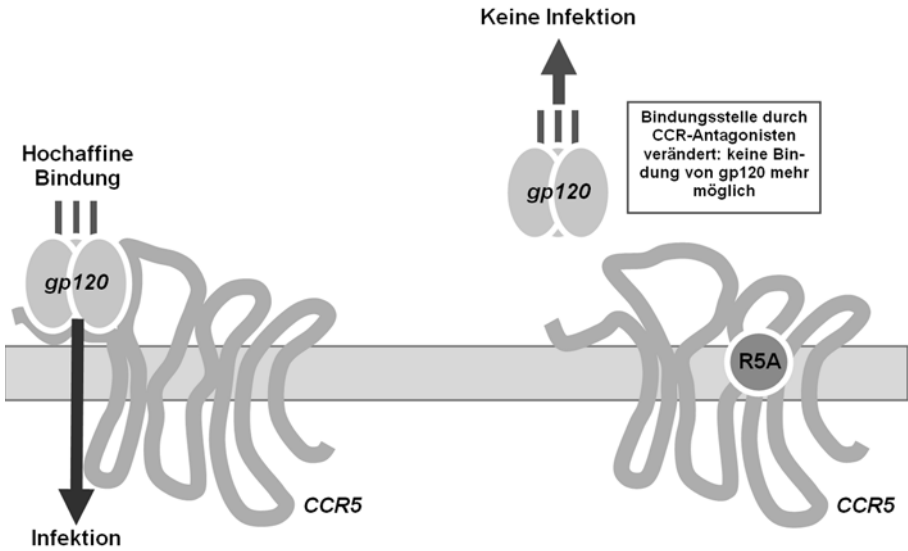


Abbildung 2: Wirkung der allosterischen CCR5-Antagonisten Maraviroc (und Vicriviroc). Durch die Bindung in eine transmembrane Tasche wird das Rezeptormolekül räumlich verändert, was dann letztlich die Bindung des viralen Proteins gp120 an den Rezeptor unmöglich macht. Der Rezeptor wird also nicht einfach nur besetzt. R5A = CCR5-Antagonist

Rezeptor möglicherweise auch Autoimmunreaktionen auslösen. Dies trat bislang im Affenmodell nicht auf (Peters 2005). Auch negative Auswirkungen auf Impfungen werden diskutiert (Roukens 2009). Eine Analyse sämtlicher Phase-I-II-Studien unter Maraviroc ergab keine negativen Auswirkungen auf die Immunfunktion (Ayoub 2007). Ein anfänglicher Bericht über Tumorerkrankungen in einer Studie mit Vicriviroc (Gulick 2007) hat sich in sämtlichen Folgestudien nicht bestätigt.

Immunmodulation mit CCR5-Antagonisten?

Frühe Beobachtungen, wonach unter Maraviroc die CD4-Zellanstiege besser sind als unter anderen Substanzen, führten zu der These, dass CCR5-Antagonisten möglicherweise als Immunmodulatoren dienen könnten. Die Studien zum Effekt einer zusätzlichen Gabe bei Patienten mit schlechter Immunrestitution blieben jedoch ernüchternd (Lanzafame 2009, Stepanyuk 2009, Hunt 2011). Neuere Meta-Analysen fanden zudem keine Hinweise auf einen verbesserten CD4-Zellanstieg (Pichenot 2012). Allerdings gibt es Hinweise für positive Effekte auf die Immunaktivierung (Funderburg 2010, Wilkin 2010+2011) und auf latente Virusreservoirs (Gutiérrez 2010). Abseits experimenteller Studien ist dazu aber nichts spruchreif.

Einzelsubstanzen (nicht zugelassene siehe ART-Kapitel 3)

Maraviroc (Celsentri[®], USA: Selzentry[®]) ist der erste und bislang einzige CCR5-Antagonist, der im September 2007 für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen wurde. Maraviroc bindet allosterisch an den Rezeptor, besetzt ihn also nicht nur, sondern verändert das Rezeptormolekül räumlich über die Bindung in eine transmembrane Tasche, was die Bindung des viralen Proteins an den Rezeptor erschwert (siehe Abbildung 2). Unter Maraviroc-Monotherapie fiel die Viruslast nach 10–15 Tagen um etwa 1,6 Logstufen (Fätkenheuer 2005).

Zur Zulassung führten zwei fast identische Phase-III-Studien, MOTIVATE-1 (USA, Kanada) und -2 (Europa, Australien, USA). In diese waren 1.049 mehrfach vorbe-

handelte Patienten mit R5-Viren und mindestens 5.000 Kopien/ml aufgenommen worden, die entweder mit drei Klassen vorbehandelt waren und/oder bei denen gegen drei Klassen virale Resistenzen vorlagen (Gulick 2008, Fätkenheuer 2008). Die Patienten erhielten entweder 300 mg Maraviroc einmal, 150 mg Maraviroc zweimal täglich oder Plazebo zu einer je nach Resistenzlage „optimierten“ Therapie – in dieser waren allerdings Substanzen wie Darunavir oder Raltegravir nicht erlaubt. Nach 48 Wochen lag der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml in den Maraviroc-Armen deutlich höher als unter Plazebo (46 % und 43 % gegenüber 17 %). Der Effekt zeigte sich auch bei hoher Viruslast und multiplen Resistenzen (Fätkenheuer 2008) und blieb über 96 Wochen stabil (Hardy 2010). Die Verträglichkeit unterschied sich nicht von Plazebo. Überdies hatte der durch den selektionsbedingte Shift zu X4-Viren, der bei der Hälfte der Patienten ohne virologischen Therapieerfolg zu beobachten war, keine negativen Konsequenzen.

Auch an therapienaiven Patienten wurde Maraviroc getestet (Cooper 2010, Sierra-Madero 2010). In der MERIT-Studie erhielten 721 Patienten zu AZT+3TC entweder Efavirenz oder Maraviroc 300 mg zweimal täglich (ein Once-Daily-Arm mit Maraviroc war Anfang 2006 wegen schlechterer Wirksamkeit vorzeitig gestoppt worden). Der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml lag nach 48 Wochen unter Maraviroc etwas niedriger als unter Efavirenz (65,3 versus 69,3 %). Virologisches Versagen wurde häufiger beobachtet (11,9 versus 4,2 %). Zwar stiegen die CD4-Zellen deutlicher an, doch das primäre Ziel der Studie, die Nichtunterlegenheit gegenüber Efavirenz zu zeigen, wurde nicht ganz erreicht. Erstaunlicherweise wurde der Wirksamkeitsunterschied nur in Ländern der südlichen Hemisphäre beobachtet. Eine retrospektive Analyse ergab zudem, dass fast 4 % Patienten im Maraviroc-Arm in den Wochen zwischen Screening und Baseline einen Shift von R5- zu dualtropen Viren gezeigt hatten. Bei diesen war das Ansprechen besonders schlecht. Retrospektive Nachuntersuchungen mittels sensitiverer phäno- und genotypischer Tests, haben zudem inzwischen zeigen können, dass der Unterschied zwischen Maraviroc und Efavirenz bei besseren Tropismustests nicht relevant gewesen wäre (Cooper 2010, Swenson 2011). Die FDA erteilte Maraviroc deshalb im November 2009 die Zulassung auch für therapienaive Patienten. Der europäischen Behörde EMA reichten die Daten freilich bislang dafür nicht. Wie in den MOTIVATE-Studien beeindruckte auch in MERIT die gute Verträglichkeit von Maraviroc. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen nur bei 4,2 gegenüber 13,6 % unter Efavirenz. Auch die Lipidprofile fielen günstiger aus (MacInnes 2011). Eine Lebertoxizität wie unter dem inzwischen gestoppten CCR5-Antagonisten Aplaviroc scheint es nicht zu geben, auch nicht bei bestehenden Leberschäden (Abel 2009). Wie ist die Wirkung bei Non-R5-Viren? In einer doppelblind randomisierten Phase-II-Studie an 113 vorbehandelten Patienten hielt sie sich nach 24 Wochen erwartungsgemäß in Grenzen. Eine signifikante antivirale Wirkung gegenüber Plazebo war nicht sichtbar, allerdings stiegen wie erwähnt unter Maraviroc überraschenderweise die CD4-Zellen deutlich an (Saag 2009).

Zu Resistenzen gibt es bislang nur spärliche Informationen. Offensichtlich sorgen Mutationen in den für die V3-Schleife des Hüllproteins gp120 zuständigen Genen für eine volle Resistenz, die Viren können dabei R5-trop bleiben – ein Shift zu X4 ist also nicht notwendig. Die Mutationen sind vor allem in der Spitze der Schleife lokalisiert und könnten dem Virus helfen, entweder an den durch Maraviroc räumlich veränderten CCR5-Rezeptor zu binden oder aber die Affinität der Viren für ungebundene CCR5-Rezeptoren zu erhöhen (Westby 2007, Lewis 2008). Insgesamt scheint die Resistenzbarriere aber eher hoch zu sein (Jubb 2009).

Wichtig für die Praxis ist, dass sich die empfohlene Maraviroc-Dosis nach der Begleittherapie richtet (Abel 2005). Bei geboosterten PIs (außer Tipranavir) wird die

übliche Dosis von 2 x 300 mg halbiert, bei Efavirenz (oder auch anderen Enzym-induktoren wie Rifampicin oder Carbamazepin) muss sie dagegen verdoppelt werden. Bei Integrasehemmern wie Raltegravir oder Elvitegravir sind keine Dosisanpassungen notwendig (Andrews 2010, Ramanathan 2010).

Angesichts der notwendigen Tropismus-Testung, der (in Europa) beschränkten Zulassung und der nicht unkomplizierten Dosierung bleibt der Einsatz Maraviroc weiterhin relativ begrenzt – trotz der hervorragenden Verträglichkeit. Möglicherweise kann sich die Zurückhaltung vieler Behandler ändern, wenn die derzeit erprobten Nuke-Sparing-Strategien (siehe dort) mit Maraviroc erfolgreich sind.

Literatur zu Korezeptorantagonisten und zu Maraviroc

- Abel S, Davis JD, Ridgway CE, Hamlin JC, Vourvahis M. Pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of maraviroc in HIV-negative subjects with mild and moderate hepatic impairment. *Antivir Ther* 2009, 14:831-7.
- Abel S, Russell D, Ridgway C, Muirhead G. Overview of the drug-drug interaction data for maraviroc. Abstract 76, 7th IWCPTH 2005, Quebec.
- Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;272:1955-8.
- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- Andrews E, Glue P, Fang J, Crownover P, Tressler R, Damle B. Assessment of the pharmacokinetics of co-administered maraviroc and raltegravir. *Br J Clin Pharmacol*. 2010, 69:51-7.
- Ayoub A, van der Ryst E, Turner K, McHale M. A review of the markers of immune function during the maraviroc phase 1 and 2a studies. Abstract 509, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Bellecave P, Paredes R, Soriano V, et al. Determination of HIV-1 Tropism from Proviral HIV-1 DNA in Patients with Suppressed Plasma HIV-1 RNA and Its Impact on Virologic Responses to Maraviroc. Abstract 716, 19th CROI 2012, Seattle.
- Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57:619-627.
- Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis* 2005, 192:466-74.
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997, 185:621-8.
- Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus Efavirenz, Both in Combination with Zidovudine-Lamivudine, for the Treatment of Antiretroviral-Naive Subjects with CCR5-Tropic HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 2010, 201:803-13.
- Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996;273:1856-62.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;381:661-6.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996;85:1149-58.
- Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1442-1455.
- Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005, 11:1170-2.
- Fleishaker DL, Garcia Meijide JA, et al. Maraviroc, a chemokine receptor-5 antagonist, fails to demonstrate efficacy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2012, 14:R11.
- Funderburg N, Kalinowska M, Eason J, et al. Effects of maraviroc and efavirenz on markers of immune activation and inflammation and associations with CD4+ cell rises in HIV-infected patients. *PLoS One* 2010, 5:e13188.
- Glass WG, McDermott DH, Lim JK, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med* 2006; 203:35-40.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1429-1441.
- Gulick RM, Su Z, Flexner C, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-Infected, treatment-experienced patients: ACTG 5211. *JID* 2007;196:304-12.
- Gutiérrez C, Diaz L, Hernández-Novoa B, et al. Effect of the intensification with a CCR5 antagonist on the decay of the HIV-1 Latent reservoir and residual viremia. Abstract 284, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE Studies. Abstract 792, 15th CROI 2008, Boston.
- Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J AIDS* 2010 Aug 11. [Epub ahead of print]

- Huang W, Toma J, Fransen S, et al. Modulation of HIV-1 co-receptor tropism and susceptibility to co-receptor inhibitors by regions outside of the V3 Loop: Effect of gp41 amino acid substitutions. Abstract H-245, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Jensen MA, van't Wout AB. Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis. *AIDS Rev* 2003, 5:104-112.
- Jubb B, Lewis M, Simpson P et al. CCR5-tropic resistance to maraviroc is uncommon even among patients on functional maraviroc monotherapy or with ongoing low-level replication. Abstract 639, 16th CROI 2009 Montréal.
- Kindberg E, Mickiene A, Ax C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tick-borne encephalitis. *JID* 2008;197:266-9.
- Lanzafame M, Lattuada E, Vento S. Maraviroc and CD4+ cell count recovery in patients with virologic suppression and blunted CD4+ cell response. *AIDS* 2009, 23:869.
- Lewis M, Mori J, Simpson P, et al. Changes in V3 loop sequence associated with failure of maraviroc treatment in patients enrolled in the MOTIVATE 1 and 2 Trials. Abstract 871, 15th CROI 2008, Boston.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86:367-77.
- Low AJ, Dong W, Chan D, et al. Current V3 genotyping algorithms are inadequate for predicting X4 co-receptor usage in clinical isolates. *AIDS* 2007; 21.
- MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials* 2011, 12:24-36.
- Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005, 191:866-72.
- Peters C, Kawabata T, Syntin P, et al. Assessment of immunotoxic potential of maraviroc in cynomolgus monkeys. Abstract 1100, 45th ICAAC 2005, Washington.
- Pichenot M, Deuffic-Burban S, Cuzin L, Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *HIV Med* 2012, 13:148-55.
- Poveda E, Seclén E, González Mdel M, et al. Design and validation of new genotypic tools for easy and reliable estimation of HIV tropism before using CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:1006-10.
- Prahalad S. Negative association between the chemokine receptor CCR5-Delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Genes Immun* 2006;7:264-8.
- Rabkin CS, Yang Q, Goedert JJ, et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* 1999, 93:1838-42.
- Ramanathan S, Abel S, Tweedy S, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetic interaction of ritonavir-boosted elvitegravir and maraviroc. *J AIDS* 2010, 53:209-14.
- Roukens AH, Visser LG, Kroon FP. A note of caution on yellow fever vaccination during maraviroc treatment: a hypothesis on a potential dangerous interaction. *AIDS* 2009, 23:542-3.
- Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009, 199:1638-47.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-5.
- Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat Med* 1997, 3:1259-65.
- Sierra S, Kaiser R, Thielen A, Lengauer T. Genotypic coreceptor analysis. *Eur J Med Res* 2007, 12:453-62. Review.
- Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. 4. *HIV Clin Trials* 2010, 11:125-32.
- Soulié C, Fourati S, Lambert-Niclot S, et al. Factors associated with proviral DNA HIV-1 tropism in antiretroviral therapy-treated patients with fully suppressed plasma HIV viral load: implications for the clinical use of CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:749-51.
- Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. *AIDS* 2009, 23:1911-3.
- Su Z, Reeves JD, Krambrink A, et al. Response to vicriviroc (VCV) in HIV-infected treatment-experienced subjects using an enhanced Trofile HIV co-receptor tropism assay: reanalysis of ACTG 5211 results. Abstract H-895, 48th Annual ICAAC/IDSA 2008, Washington.
- Swenson LC, Mo T, Dong WW, et al. Deep V3 sequencing for HIV type 1 tropism in treatment-naive patients: a reanalysis of the MERIT trial of maraviroc. *Clin Infect Dis* 2011, 53:732-42.
- Tsamis F, Gavrilo S, Kajumo F, et al. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2003;77:5201-8.
- Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol* 2006, 80:4909-20.
- Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 2007;81:2359-71.
- Wilkin T, Lalama C, Tenorio A, et al. Maraviroc intensification for suboptimal CD4+ cell response despite sustained virologic suppression: ACTG 5256. Abstract 285, 17th CROI 2010, San Francisco.

Fusionsinhibitoren

Fusionsinhibitoren unterbinden den letzten Schritt, der notwendig ist für den Eintritt von HIV in die Zielzelle. Dieser Schritt, die Fusion von Virus und Zelle, ist komplex. Vereinfacht sieht es so aus: Nach der Bindung an den CD4- und an den Korezeptor wird eine Konformationsänderung im viralen Transmembranprotein gp41 auslöst. Dieses gp41-Protein spießt dann eine Haarnadel-artige Verbindung in die Zellmembran, seine beiden „Arme“ – die C-terminale Region im Virus verankert, die N-terminale Region andere hakt in der Zellmembran – klappen zusammen und ziehen so Virushülle und Zellmembran zueinander. Kurz vor dem Zusammenklappen befindet sich gp41 in einer Intermediär-Position: die beiden Arme stehen für einen Moment aufgeklappt – und bilden Angriffspunkte für Fusionsinhibitoren (Root 2001).

Einzelsubstanzen (nicht zugelassene siehe ART-Kapitel 3)

T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon®) ist unter den FIs der Prototyp und seit Mai 2003 in Europa bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen zugelassen. Als relativ großes Peptid (36 Aminosäuren) muss es subkutan injiziert werden. T-20 bindet an die Intermediärstruktur des HIV-Proteins gp41, die bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle entsteht. In frühen Studien zur intravenösen Monotherapie fiel die Viruslast dosisabhängig um 1,6–2 Logstufen (Kilby 1998+2002). In ersten Studien zur subkutanen Gabe zeigte sich ein Effekt bis zu 48 Wochen.

Zwei Phase III-Studien sorgten schliesslich für die Zulassung von T-20. In TORO 1 („T-20 vs. Optimized Regimen Only“) wurden 491 intensiv vorbehandelte Patienten aus Nord- und Südamerika mit meist multiresistenten Viren aufgenommen, in TORO 2 waren es 504 Patienten aus Europa und Australien. Die Patienten erhielten jeweils zu einer optimierten ART entweder täglich T-20 subkutan oder nicht (Lalezari 2003, Lazzarin 2003). In TORO-1 sank die Viruslast durch T-20 nach 48 Wochen im Mittel um 0,94 Logstufen, in TORO-2 waren es 0,78 Logstufen (Nelson 2005). Einen deutlichen Benefit zeigte T-20 in Kombination mit Tipranavir und Darunavir, aber auch Maraviroc oder Raltegravir. In sämtlichen großen Studien zu diesen Substanzen (RESIST, POWER, MOTIVATE, BNCHMRK) wurden die Ansprechraten durch T-20 zum Teil erheblich verbessert. Wenn man sonst nicht wenigstens zwei aktive Substanzen hat, sollte die Möglichkeit von T-20 deshalb zumindest mit dem Patienten besprochen werden. Kleinere Studien wie INTENSE oder INDEED deuten darauf hin, dass T-20 als „Induktion“, d.h. nur in den ersten Wochen zu einer neuen Salvage-Therapie gegeben, die Viruslast besser absenken und damit sinnvoll sein könnte (Reynes 2007, Clotet 2008).

Der Erfolg einer T-20-Therapie sollte zügig kontrolliert werden. Wenn nicht nach 8–12 Wochen nicht wenigstens ein Abfall von einer Logstufe zu beobachten ist, kann man sich die zweimal täglich notwendigen Injektionen sparen (Raffi 2006). Die doppelte Dosis nur einmal am Tag zu injizieren, ist nicht zu empfehlen: in einer Studie gab es einen Trend zuungunsten des 180 mg-Armes, der eindeutig mit niedrigeren Talspiegeln assoziiert war (Thompson 2006).

Unerwartet war in den TORO-Studien die Häufung von Lymphadenopathien und bakteriellen Pneumonien (6,7 vs. 0,6/100 Patientenjahre) unter T-20 (Trottier 2005). Auch gab es mehr Septikämien, wenngleich der Unterschied auch nicht signifikant war. Die Ursache ist bislang unklar, vermutet wird eine Bindung von T-20 an Granulozyten. Wesentliche Nebenwirkungen bleiben die fast obligaten (98 % in TORO-1/2) und zum Teil erheblichen lokalen Hautreaktionen an den Einstichstellen. Sie können sehr schmerzhaft sein und führen mitunter zum Abbruch der Therapie, in den TORO-Studien in 4,4 % der Fälle. Im klinischen Alltag wird die Therapie nach unseren Erfahrungen wegen der Hautprobleme über kurz oder lang viel häufiger abgebrochen. Viele Patienten weigern sich nach einer gewissen Zeit, mit T-20 fort-

zufahren oder eine unterbrochene Behandlung wieder zu beginnen. Zu den Möglichkeiten, etwas gegen die Lokalreaktionen zu tun, siehe Kapitel Nebenwirkungen. Die Entwicklung eines Bioinjektionssystems, bei dem T-20 in die Haut gepresst wird, wurde wieder eingestellt. Offenbar verspricht sich Roche nicht mehr viel von einer Verbesserung der Applikation.

Resistenzen unter T-20 treten relativ schnell auf, scheinen aber die virale Fitness zu reduzieren (Lu 2002, Menzo 2004). Der Rezeptor-Tropismus spielt keine Rolle; Vielmehr scheinen Veränderungen einer kurzen Sequenz im gp41-Gen die Empfindlichkeit zu reduzieren. Es reichen offenbar bereits Punktmutationen (Mink 2005, Melby 2006). Gegen NRTIs, NNRTIs und PIs resistente Viren sind hingegen empfindlich (Greenberg 2003). Da T-20 ein relativ großes Peptid ist, werden Antikörper gebildet. Diese beeinträchtigen die Wirkung jedoch nicht (Walmsley 2003). Etwas beunruhigend ist indes, dass in einer großen TDM-Studie individuell große Schwankungen und meist recht niedrige Spiegel gemessen wurden (Stocker 2006). Fazit: Patienten, deren Viruslast gut supprimiert ist oder die noch Optionen bei der „klassischen“ ART haben, brauchen kein T-20. Im Salvagebereich kann es dagegen noch in Einzelfällen wertvoll sein, obgleich durch CCR5-Antagonisten und Integrasehemmer der ohnehin recht kleine Markt für T-20 noch weiter geschrumpft. Viele Patienten haben T-20 längst durch die neuen Wirkstoffklassen wie zum Beispiel Integrasehemmer ersetzt. Viele, meist kleine Studien zeigen, dass dies möglich ist (De Castro 2009, Grant 2009, Santos 2009, Talbot 2009, Gallien 2011).

Ob es abseits des Salvagebereichs Sinn macht, mit T-20 die Potenz einer ART zu verstärken oder latente Reservoirs zu leeren, wie anfängliche Berichte suggerierten (Lehrman 2005, Molto 2006), scheint wohl doch unwahrscheinlich zu sein (Gandhi 2010, Joy 2010). Ein wichtiger Punkt bleiben letztlich auch die Kosten. Aufgrund des aufwendigen Herstellungsprozesses – der Firma zufolge ist T-20 „eine der kompliziertesten Substanzen“, die man je hergestellt hat – verdoppelt sich der Preis für die ART.

Literatur zu Fusionsinhibitoren und zu T-20

- Clotet B, Capetti A, Soto-Ramirez LE, et al. A randomized, controlled study evaluating an induction treatment strategy in which enfuvirtide was added to an oral, highly active antiretroviral therapy regimen in treatment-experienced patients: the INTENSE study. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62:1374-8.
- De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1259-67.
- Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 201:293-6.
- Grant PM, Palmer S, Bendavid E, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. *J Clin Virol* 2009, 46:305-8.
- Greenberg ML, Melby T, Sista P, et al. Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and 2 to 24 weeks. Abstract 141, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1687>
- Joly V, Fagard C, Descamps D, et al. Intensification of HAART through the addition of enfuvirtide in naive HIV-1-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a prospective randomised multicenter trial. Abstract 282, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4:1302-1307.
- Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003, 348:2175-85.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003, 348:2186-95.
- Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005; 366: 549-55.
- Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). *Antiviral therapy* 2002, 7:S56

- Melby T, Sista P, DeMasi R, et al. Characterization of envelope glycoprotein gp41 genotype and phenotypic susceptibility to enfuvirtide at baseline and on treatment in the phase III clinical trials TORO-1 and TORO-2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 375-85.
- Menzo S, Castagna A, Monchetti A, et al. Resistance and replicative capacity of HIV-1 strains selected in vivo by long-term enfuvirtide treatment. *New Microbiol* 2004, 27:51-61.
- Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. *J Virol* 2005, 79:12447-54.
- Molto J, Ruiz L, Valle M, et al. Increased antiretroviral potency by the addition of enfuvirtide to a four-drug regimen in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006; 11: 47-51.
- Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J AIDS* 2005, 40:404-12.
- Raffi F, Katlama C, Saag M, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin Infect Dis* 2006, 42:870-7.
- Reynes K, Pellegrin I, Peytavin G, et al. Induction treatment with enfuvirtide combined with antiretrovirals optimized background in treatment failure patients: 16 weeks data from INDEED Study. Abstract P7.4/02, 11th EACS 2007, Madrid
- Root MJ, Kay MS, Kim PS. Protein design of an HIV-1 entry inhibitor. *Science* 2001;291:884-8.
- Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, et al. Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression. *HIV Clin Trials* 2009, 10:432-8.
- Stocker H, Kloft C, Plock N, et al. Pharmacokinetics of enfuvirtide in patients treated in typical routine clinical settings. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:667-73.
- Talbot A, Machouf N, Thomas R, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 24 weeks in a Montreal cohort. *J AIDS* 2009, 51:362-4.
- Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. *AIDS* 2006, 20:397-404.
- Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *JAIDS* 2005, 40:413-21.
- Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 Phase III trials. Abstract 558, 10th CROI 2003, Boston.

Integrase-Inhibitoren

Wirkungsweise

Die Integrase ist neben der Reversen Transkriptase und der Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-1-Replikationszyklus. Dieses aus 288 Aminosäuren bestehende und vom HIV-*pol*-Gen kodierte Enzym ist bei der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA im Zellkern beteiligt und für die Vermehrung von HIV unverzichtbar (Nair 2002). Dieser Umstand macht es zu einem interessanten Ansatzpunkt antiviraler Medikamente. Ein weiterer, zumindest theoretischer Vorteil: in menschlichen Zellen gibt es wahrscheinlich kein der Integrase vergleichbares Enzym. Dies lässt hoffen, dass sich die virale Integrase selektiv hemmen lässt.

Die Integration viraler DNA verläuft über mindestens vier Schritte, die theoretisch alle durch verschiedene Integrasehemmer inhibiert werden könnten und hier nur grob vereinfacht dargestellt werden (Review: Lataillade 2006).

Die Schritte sind wie folgt:

1. Bindung des Integrase-Enzyms im Zytoplasma an die virale DNA: Dadurch entsteht ein relativ stabiler sogenannter Präintegrationskomplex → Pyranodipyrimidine können als Integrase-DNA-Bindungshemmer diesen Schritt hemmen.
2. 3'-Prozessierung: In einem ersten katalytischen Schritt schneidet die Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus und produziert nun neue 3'-Hydroxylenden innerhalb des Präintegrationskomplexes → sogenannte Prozessierungsinhibitoren sind Styrylquinolone oder Diketosäuren.
3. Strangtransfer: Nachdem der so veränderte Präintegrationskomplex durch Kernporen in den Zellkern eingeschleust wurde, bindet die Integrase an die Wirts-DNA. Dabei vermittelt sie das Andocken und die irreversible Bindung der Hydroxylenden der viralen DNA an die Phosphodiesterbrücken der Wirts-DNA → dieser Schritt wird durch die Integrasehemmer Raltegravir und Elvitegravir gehemmt, so genannte Strangtransfer-Inhibitoren (STIs).
4. Lückenreparatur: Die Kombination aus viraler DNA und Wirtszell-DNA ist ein intermediäres Produkt mit Lücken, die durch wirtszelleigene Reparaturenzyme repariert werden. Hierfür ist wohl keine Integrase mehr notwendig → die Reparatur kann aber durch zum Beispiel Methylxanthine gehemmt werden.

Die Entwicklung der Integrasehemmer verlief lange schleppend. Es fehlte an geeigneten Untersuchungsmethoden, den Integrase-hemmenden Effekt potentieller Substanzen zu testen, einige Substanzen waren zudem zu toxisch. Erst etwa ab 2000 begann die Entwicklung an Fahrt aufzunehmen, als das Prinzip der Strangtransfer-Inhibition aufgedeckt wurde (Hazuda 2000). Seit 2005 geht es nun auch in klinischen Studien rasant voran, und im Dezember 2007 wurde mit Raltegravir der erste Integrasehemmer für die HIV-Therapie zugelassen.

Wie bei allen neuen Wirkstoffklassen sind auch bei den Integrase-Inhibitoren derzeit noch einige Fragen offen. Zwar scheinen Effektivität und Verträglichkeit über einige Jahre hinweg hervorragend zu sein, über Langzeittoxizitäten ist jedoch nichts bekannt. Ein weiteres Problem könnte die genetische Resistenzbarriere sein, die zumindest bei der Pioniersubstanz Raltegravir nicht besonders hoch zu sein scheint. So kam es bei vorbehandelten Patienten unter geboostertem PIs (Viruslast unter der Nachweisgrenze) vermehrt zu Virusdurchbrüchen, wenn auf Raltegravir gewechselt wurde – vor allem bei bestehenden Resistenzen (Eron 2009). Auch scheinen klassenübergreifende Kreuzresistenzen möglich. Es wird daher zunehmend gefordert, das zukünftige Integrasehemmer anders an dem Enzym ansetzen als die bisherigen. „Me-too“-Präparate werden auch in dieser Wirkstoffklasse nicht gebraucht (Serrao 2009). Probleme gibt es auch noch mit dem Messen von Plasmaspiegeln, deren große inter- und individuelle Variabilität bislang verlässliche Aussagen kaum ermöglicht

(Cattaneo 2012). Sind einmal Resistenzen gegen Integrasehemmer vorhanden, sollten diese wie die NNRTIs abgesetzt werden, da die Replikationsfähigkeit wohl nicht beeinträchtigt wird. Zudem werden so weitere Mutationen verhindert (Wirden 2009) und natürlich auch Kosten gespart.

Einzelsubstanzen (nicht zugelassene siehe ART-Kapitel 3)

Raltegravir (Isentress®, MK 0518) ist ein Naphtyridincarboxamid und ein so genannter Strangtransfer-Inhibitor (Hazuda 2000). Raltegravir hat eine breite Wirkung gegen R5- und X4-trope HIV-1-Stämme, auch HIV-2 wird supprimiert. Unter zehntägiger Monotherapie sank die Viruslast um 1,7–2,2 Logstufen (Markowitz 2006).

Die guten Ergebnisse einer frühen Phase-II-Studie an *vorbehandelten* Patienten (Grinsztejn 2007) wurden durch BENCHMRK-1 und -2 bestätigt, zwei identisch designte Phase III-Studien, die dann auch zur Zulassung führten. In diesen erhielten 699 intensiv vorbehandelte Patienten mit Dreiklassen-Resistenz entweder 2 x 400 mg Raltegravir täglich oder Placebo zu einer optimierten Therapie (Cooper 2008, Steigbigel 2008). Nach 16 Wochen hatten 79 % (versus 43 %) eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreicht. Selbst unter Patienten, in denen nach dem genotypischem Resistenztest keine einzige aktive Substanz mehr vorhanden war, lag die Rate bei 57 % (versus 10 %). Auch über 144 Wochen blieb der Erfolg stabil (Eron 2010).

Auch bei *therapienaiven* Patienten war Raltegravir erfolgreich. Die vielversprechenden Daten einer Phase-II-Studie (Markowitz 2009) wurden in einer Phase-III-Studie an 563 Patienten bestätigt, in der Raltegravir gegen Efavirenz verglichen wurde (Lennox 2009): Nach 48 Wochen hatten 86 % (versus 82 %) eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Die Viruslast sank im Raltegravir-Arm schneller, die CD4-Zellen stiegen deutlicher (189 versus 163 Zellen/ μ l). Überdies war die Verträglichkeit besser, die Effekte hielten über 156 Wochen an (Rockstroh 2011). Seit September 2009 ist Raltegravir daher auch für die Primärtherapie zugelassen.

Die Verträglichkeit Raltegravirs ist bislang exzellent. In BENCHMRK war sie mit Placebo vergleichbar. Bislang sind keine häufigen, für Raltegravir spezifischen Nebenwirkungen bekannt geworden. Anekdotische Berichte gibt es zu Rhabdomyolyse, Hepatitis, Rash und Schlaflosigkeit (Gray 2009, Santos 2009, Dori 2010, Tsukada 2010). Gerade auch bei Hepatitis-Koinfektion scheint Raltegravir sicher zu sein (Rockstroh 2012). Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Auch im Tierversuch gesehenen Autoimmunerkrankungen haben sich bislang nicht bestätigt (Beck-Engeser 2010). Für Schwangere und Kinder sind die Daten noch limitiert (Taylor 2011). Aufgrund der guten Verträglichkeit wird Raltegravir derzeit im Rahmen sogenannter Nuke Sparring-Ansätze untersucht (siehe weiter unten).

Anlass zu Spekulationen gab der Umstand, dass die Viruslast unter Raltegravir in den ersten Wochen deutlich rascher fällt als unter Efavirenz (Murray 2007). Eine Vielzahl experimenteller Intensivierungs-Studien untersucht derzeit Raltegravir als Bestandteil von Eradikationsansätzen (siehe Abschnitt Eradikation). Einige Experten führen den Effekt Raltegravirs allerdings weniger auf die antivirale Potenz, sondern eher auf den Wirkmechanismus zurück (Siliciano 2009).

Was ist bislang zu Resistenzen bekannt? Es scheint mindestens zwei relevante genetische Resistenzpfade zu geben, entweder über die Mutation N155H oder über die Mutation Q148K/R/H, die beide im katalytischen Kern der Integrase lokalisiert sind (Grinsztejn 2007, Malet 2008). Ein dritter Pfad scheint Y143 zu sein (Delelis 2010). Die Resistenzen scheinen bei einer sonst unwirksamen Background-Therapie relativ schnell aufzutreten – in der frühen Phase II-Studie entwickelten 38 von 133 (29 %) Patienten ein virologisches Versagen unter Raltegravir; bei immerhin 34 Patienten wurde nach nur 24 Wochen entweder die N155H Mutation oder eine Q148H/R/K Mutation beobachtet (Grinsztejn 2007). Auch in einer Studie zur Kombination mit

Darunavir/r an therapie-naiven Patienten traten immerhin bei 5 von 112 Patienten Resistenzen gegen Raltegravir auf (Taiwo 2011). Die Resistenzbarriere scheint also nicht sehr hoch zu sein. Sie ist allerdings höher als für NNRTIs: anders als zum Beispiel bei Nevirapin reichen wohl ein paar Tage Monotherapie nicht aus, um Resistenzen zu selektionieren (Miller 2010). Wahrscheinlich ist dagegen eine breite Kreuzresistenz mit Elvitegravir (DeJesus 2007, Garrido 2012). Erste Transmissionen resistenter Viren wurden bereits beschrieben (Boyd 2011, Young 2011).

Dass das Eis für Raltegravir dünn sein kann, zeigten auch die SWITCHMRK-Studien (Eron 2010) an rund 700 Patienten, deren Viruslast seit mindestens drei Monate unter einer Lopinavir/r-basierten ART unter 50 Kopien/ml gelegen hatten. Die Patienten setzten entweder Lopinavir/r fort oder wechselten auf Raltegravir. Zwar besserten sich die Lipide, doch gab es unter Raltegravir etwa 6 % mehr Patienten, deren Viruslast nach 24 Wochen wieder messbar geworden war. Durch diese Durchbrüche, die insbesondere lange vorbehandelte Patienten betrafen, verfehlte Raltegravir das Kriterium der „Nicht-Unterlegenheit“. Auch wenn die kleinere spanische SPIRAL-Studie dies nicht nachvollziehen konnte (Martinez 2010), sprechen die Ergebnisse gegen ein allzu blauäugiges Wechseln von geboosterten PIs auf Raltegravir. Patienten, die der T-20-Injektionen überdrüssig sind, können aber relativ sicher wechseln (De Castro 2009, Grant 2009, Gallien 2011).

Die empfohlene Dosis von Raltegravir beträgt zweimal täglich 1 Tablette zu 400 mg, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Eine Einmalgabe täglich ist leider nicht möglich, wie kürzlich die QDMRK-Studie zeigte (Eron 2011). Limitiert sind die Daten zu Interaktionen. Allerdings ist Raltegravir offensichtlich weder ein Induktor noch ein Inhibitor des Cytochrom 450 Enzymsystems – klinisch relevante Interaktionen mit anderen antiretroviralen Substanzen scheinen eher unwahrscheinlich zu sein (Iwamoto 2008, Anderson 2008). Bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin sinken allerdings die Spiegel, so dass diese Kombination eher vermieden werden sollte. Dagegen steigen die Raltegravir-Spiegel um das 3–4fache, wenn gleichzeitig PPIs wie Omeprazol gegeben werden – die klinische Relevanz ist allerdings noch unklar (Iwamoto 2009). Insgesamt ist Raltegravir ein wichtiges Medikament für Patienten mit resistenten Viren – ein „austherapiert“ gibt es nicht mehr. Auch für die Primärtherapie besteht eine Zulassung. Nachteil ist, dass es zweimal täglich eingenommen werden muss und somit für gängige Once-Daily-Kombinationen nicht in Frage kommt. Auch wären mehr Daten zu Langzeitanwendung, Resistenzen und TDM wünschenswert.

Literatur zu Integrase-Inhibitoren und zu Raltegravir

- Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:4228-32.
- Beck-Engeser GB, Eilat D, Harrer T, Jäck HM, Wabl M. Early onset of autoimmune disease by the retroviral integrase inhibitor raltegravir. *PNAS* 2009 Nov 18. [Epub ahead of print]
- Boyd SD, Maldarelli F, Sereti I, et al. Transmitted raltegravir resistance in an HIV-1 CRF_AG-infected patient. *Antivir Ther* 2011, 16:257-61.
- Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:460-4.
- Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:355-65.
- De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1259-67.
- DeJesus E, Cohen C, Elion R, et al. First report of raltegravir (RAL, MK-0158) use after virologic rebound on elvitegravir (EVT, GS 9137). Abstract TUPEB032, 4th IAS 2007, Sydney.
- Delelis O, Thierry S, Subra F, et al. Impact of Y143 HIV-1 integrase mutations on resistance to raltegravir in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:491-501.
- Dori L, Buonomini AR, Viscione M, Sarmati L, Andreoni M. A case of rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2010, 24:473-5.
- Eron J, Cooper D, Steigbigel R, et al. Sustained Antiretroviral effect of raltegravir at week 156 in the BENCHMRK studies and exploratory analysis of late outcomes based on early virologic responses. Abstract 515, 17th CROI 2010, San Francisco.

- Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reyes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:907-15.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1+2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407.
- Gallien S, Braun J, Delaunay C, et al. Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtide-based regimens: 48 week results of the randomized EASIER ANRS 138 trial. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2099-106.
- Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26. [Epub ahead of print]
- Grant PM, Palmer S, Bendavid E, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in Virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. *J Clin Virol* 2009, 46:305-8.
- Gray J, Young B. Acute onset insomnia associated with the initiation of raltegravir: a report of two cases and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 2009, 23:689-90.
- Grinsztajn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 369:1261-9.
- Harris M, Larsen G, Montaner J, et al. Outcomes of patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *Abstract 789*, 15th CROI 2008.
- Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS* 2008, 22:1224-1226.
- Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 2000, 287:646-50.
- Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, et al. Lack of a Pharmacokinetic Effect of Raltegravir on Midazolam: In Vitro/In Vivo Correlation. *J Clin Pharmacol*. 2007 Dec 12.
- Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, et al. Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 489-492.
- Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, et al. Minimal effects of ritonavir and efavirenz on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:4338-43.
- Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006, 20:489-501.
- Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J AIDS* 2010, 55:39-48.
- Luna MM, Llibre J, Larrousse M, et al. Immune activation markers during raltegravir intensification of a HAART regimen in subjects with persistent HIV-1 viral suppression. *Abstract 574*, 16th CROI 2009 Montréal.
- Malet I, Delelis O, Valantin MA, et al. Mutations Associated with Failure of Raltegravir Treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;
- Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2006, 43:509-515.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J AIDS* 2009, 52:350-6.
- Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010, 24:1697-707.
- Miller M, Barnard R, Witmer M, et al. Short-term raltegravir monotherapy does not predispose patients to develop RAL resistance during subsequent combination therapy: analysis of samples from protocol 004. *Abstract 557*, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007, 21:2315-21.
- Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-93.
- Rockstroh J, Tepller H, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012, 13:127-31.
- Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *CID* 2011, 53:807-16.
- Serrao E, Odde S, Ramkumar K, Neamati N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of „me-too“ HIV-1 integrase inhibitors. *Retrovirology* 2009 Mar 5;6:25.
- Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. *Abstract 16*, 16th CROI 2009 Montréal.
- Steigbigel R, Cooper D, Eron J, et al. 96-week results from BENCHMRK1 and 2, phase III studies of raltegravir in patients failing ART with triple-class-resistant HIV. *Abstract 571b*, 16th CROI 2009 Montréal.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:339-354.
- Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011, 25:2113-22.
- Taylor N, Touzeau V, Geit M, et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS* 2011, 22:358-60.
- Tsukada K, Teruya K, Tasato D, et al. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* 2010, 24:160-1.
- Wirlden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother*. 2009, 64:1087-90.
- Young B, Fransen S, Greenberg KS, et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multidrug-resistant HIV-1: case report and response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2011, 16:253-6.

6.3. ART 2013/2014: Hinterm Horizont geht's weiter

CHRISTIAN HOFFMANN

Mit dem PI Darunavir, den NNRTIs Etravirin und Rilpivirin, dem Integrasehemmer Raltegravir und dem Korezeptorantagonisten Maraviroc wurden in den letzten Jahren wichtige neue Substanzen zugelassen. Fast alle HIV-Patienten können heute suffizient behandelt werden. Ein „austherapiert“ gibt es nicht mehr. Trotz aller Fortschritte besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an neuen Medikamenten. Und zwar nicht nur für die wenigen, bei denen auch die neuen Wirkstoffklassen nicht wirken, sondern grundsätzlich für alle Patienten. Eine HIV-Therapie ist nach dem jetzigen Stand lebenslang einzunehmen – was beachtliche Probleme mit Compliance und Langzeittoxizitäten erwarten lässt. Neue Medikamente müssen entwickelt werden, die weniger toxisch und einfacher einzunehmen sind. Um dem Fernziel Eradikation näher zu kommen, sollten sie möglichst potenter sein als die heutigen.

Die Entwicklung der letzten zwei, drei Jahre ist leider eine andere: Angesichts der enormen Entwicklungskosten, aber auch angesichts des immer engeren HIV-Markts ist die Pipeline neuer antiretroviraler Medikamente deutlich leerer als früher. Echte Innovationen sind kaum noch möglich – das neue AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz), nach dem seit 2011 für jeden neuen Wirkstoff der Nutzen bewertet und erst dann der Erstattungsbetrag festgelegt wird, tut dabei sicher ein übriges. Besser als die heutige ART zu sein ist schwierig, wie auch Negativbeispiele der jüngsten Vergangenheit (Vicriviroc) zeigten. Während im Hepatitis C-Bereich aktuell eine kaum noch überschaubare Fülle neuer Substanzen auf den Markt drängt, sind die Goldgräberzeiten bei HIV vorbei. Es folgt – ohne Gewähr auf Vollständigkeit – eine Übersicht über die Substanzen, die nach dem heutigen Stand (April 2012) noch das meiste versprechen.

Neue Pharmakoenhancer (PKEs)

Viele antiretrovirale Medikamente, darunter fast alle PIs, aber auch einige neue Substanzen wie Vicriviroc oder Elvitegravir, müssen geboostert werden, um die Pharmakokinetik zu verbessern. Über viele Jahre war der PI Ritonavir bzw. die Norvir®-Kapseln die einzige verlässliche und erprobte Möglichkeit für eine solche „Boostierung“. Im Februar 2009 auf der CROI wurden erstmals neue, so genannte Pharmakoenhancer vorgestellt, die Ritonavir das Booster-Monopol in Zukunft streitig machen könnten. Vorteil dieser Substanzen, die das CYP3A-System inhibieren, könnte der Umstand sein, dass sie selbst keine HIV-Wirkung haben und somit keine PI-Resistenzen drohen. Über Langzeitnebenwirkungen und die Auswirkung einer solch irreversiblen Inhibition von Enzymsystemen ist freilich noch nichts bekannt.

Cobicistat (GS-9350) ist ein PKE der Firma Gilead, der in ersten klinischen PK-Studien ähnliche Booster-Effekte wie Ritonavir hatte (German 2009). In einer randomisierten Phase-II-Studie an 79 ART-naiven Patienten, die neben TDF+FTC noch Atazanavir erhielten, war der Effekt von Cobicistat mit dem von Ritonavir vergleichbar (Eliou 2011). Cobicistat wird auch in einer QUAD-Pille entwickelt, die die vier Gilead-Substanzen Tenofovir, FTC, den Integrasehemmer Elvitegravir und eben Cobicistat enthält. In einer Phase II-Studie wurde die QUAD-Pille bei 71 therapienaiven Patienten doppelblind gegen Atripla® getestet, mit vergleichbarem Effekt nach 24 Wochen (Cohen 2011). Auch zwei Phase III-Studien laufen bislang sehr erfolgreich (DeJesus 2012, Sax 2012, siehe Elvitegravir). Cobicistat scheint gut verträglich, allerdings gab es in der QUAD-Studie leichte Kreatinin-Erhöhungen – möglicherweise

Ausdruck einer verringerten tubulären Kreatinin-Sekretion und somit kein Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion. Allerdings könnten sich klinische Probleme in der Beurteilung der Kreatinin-Werte unter der QUAD-Pille ergeben, die ja auch das potentiell nephrotoxische Tenofovir enthält. Dennoch: Laut der bekanntlich in Sachen Nephrotoxizität erfahrenen Firma laufen weitere Studien.

SPI-452 ist ein PKE der Firma Sequoia, der selbst keine HIV-Wirkung hat (Gulnik 2009). In einer ersten klinischen Studie erhielten 58 gesunde Probanden verschiedene Dosen plus verschiedene Pls. Die Verträglichkeit war gut, die Spiegel von Darunavir (37-fach) und Atazanavir (13-fach) stiegen deutlich. Der Booster-Effekt hielt lange an. Der ursprüngliche Plan Sequoias, SPI-452 sowohl als Einzelsubstanz als auch in fixen Kombinationen weiter zu beforschen, scheint fallen gelassen. Die Website wirkt leblos, seit 2009 keine Neuigkeiten mehr. Entwicklung sehr fraglich.

PF-03716539 ist ein PKE der Firma Pfizer. Studien an gesunden Probanden zum Effekt dieses PKEs auf Midazolam, Maraviroc und Darunavir wurden im Oktober 2009 abgeschlossen, Ergebnisse sind noch nicht publiziert.

TMC-558445 von Tibotec Pharmaceuticals befindet sich derzeit in Phase-I-Studien, Ergebnisse liegen ebenfalls noch nicht vor.

Neue Formulierungen

Einige der derzeit bereits verfügbaren Substanzen werden weiter entwickelt. Wichtigste Ziele: Pillen reduzieren, Einnahme erleichtern. Mit Inivirase 500®, Truvada®, Kivexa®, Atripla®, Eviplera® und auch den Viramune-retard- und Norvir®-Tabletten sind bereits viele solcher Präparate auf den Markt. Weitere Verbesserungen sind in der Entwicklung.

Nelfinavir (Viracept®) 625 mg wurde im April 2003 in den USA zugelassen. Die neue Galenik reduziert die Nelfinavir-Tabletten auf 2 x 2 täglich und verringert gastrointestinale Nebenwirkungen – und das, obwohl die Plasmaspiegel um rund 30 % höher liegen als bei der herkömmlichen Nelfinavir-Galenik (Johnson 2003). In Europa, wo Nelfinavir von Roche statt von Pfizer hergestellt und verkauft wird, wird die 625 mg Tablette bis auf weiteres nicht erhältlich sein.

Zerit® PRC (PRC = „prolonged release capsule“ oder XR = „extended release“) ist eine verkapselte Formulierung von D4T (Baril 2002), die im Oktober 2002 in Europa zugelassen wurde, jedoch nie auf den Markt kam – D4T ist zu „out“. Stattdessen wird versucht, D4T durch Veränderungen der Molekülstruktur zu verbessern. Interessant scheint die Substanz **OBP-601** der japanischen Firma Oncolys zu sein, die in vitro weniger toxisch als die Muttersubstanz D4T sein und obendrein ein eigenes Resistenzprofil haben soll (Weber 2008). Angeblich hat sie BMS gekauft und entwickelt sie unter dem Namen **Festinavir** weiter.

Generika-Kombinationen sind gar nicht so schwer herzustellen, wie die Erfahrungen aus Afrika, Indien oder Thailand zeigen. Meist konnte die Bioäquivalenz gezeigt werden (Laurent 2004, Marier 2007). In den Entwicklungsländern werden diese fixen Kombinationen (FDC, fixed drug combination) häufig eingesetzt, darunter vor allem D4T+3TC+Nevirapin, das es zum Beispiel als Triomune (Cipla), GPO-vir (GPO), Triviro LNS (Ranbaxy) oder Nevilast (Genixpharma) gibt. Aber auch AZT+3TC+Nevirapin gibt es inzwischen mehrfach als FDC: Duovir-N (Cipla) oder Zidovex-LN (Ranbaxy) sind nur einige Beispiele. Die Firmen haben sich natürlich meist über die Patentrechte hinweg gesetzt. In den Industrieländern spielen diese Präparate daher keine Rolle.

Literatur zu PKEs und neuen Formulierungen

- Baril JG, Pollard RB, Raffi FM, et al. Stavudine extended/prolonged release (XR/PRC) vs. stavudine immediate release in combination with lamivudine and efavirenz: 48 week efficacy and safety. Abstract LbPeB9014, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
- DeJesus E, Rockstroh J, Henry K, et al. Week 48 Results of an Ongoing Global Phase 3 Study Comparing Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate with Atazanavir/ritonavir-boosted plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment naïve HIV-1+ Subjects Showing Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic. Abstract 627, 19th CROI 2012, Seattle.
- Elion R, Cohen C, Gathe J, et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. AIDS 2011, 25:1881-6.
- German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. J AIDS 2010, 55:323-9.
- Gulnik S, Eissenstat M, Afonina E, et al. Preclinical and early clinical evaluation of SPI-452, a new pharmacokinetic enhancer. Abstract 41, 16th CROI 2009, Montréal.
- Johnson M, Nieto-Cisneros L, Horban A, et al. Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept) in HIV patients. Abstract 548, 2nd IAS 2003, Paris.
- Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. Lancet 2004, 364:29-34.
- Marier JF, Dimarco M, Guilbaud R, et al. Pharmacokinetics of lamivudine, zidovudine, and nevirapine administered as a fixed-dose combination formulation versus coadministration of the individual products. J Clin Pharmacol 2007;47:1381-9.
- Ramanathan S, Warren D, Wei L, Kearney B. Pharmacokinetic boosting of atazanavir with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. Abstract A1-1301/34, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Sax P, DeJesus E, Mills A, et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Has Non-inferior Efficacy and Favorable Safety Compared to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve HIV-1+ Subjects. Abstract 101, 19th CROI 2012, Seattle.
- Weber J, Weberova J, Vazquez A, et al. Drug susceptibility profile of OBP-601, a novel NRTI, using a comprehensive panel of NRTI- or NNRTI-resistant viruses. Abstract 726b, 15th CROI 2008, Boston.

Neue Nukleosidanaloga (NRTIs)

Nach dem Ende von Dextrothymidine 2006 gibt es kaum noch NRTIs mit realistischen Chancen – es scheint schwierig zu sein, NRTIs zu finden, die bei fehlender mitochondrialer Toxizität eine gute Wirkung gegen resistente Viren haben. Es scheint unwahrscheinlich, dass es jemals eine der hier aufgezählten Substanzen auf den Markt schaffen wird. Viele sind bereits in der Versenkung verschwunden.

Amdoxovir (DAPD) ist ein Guanosin-Analogon, das in vivo zu dem hochwirksamen DXG umgewandelt wird und gut wirksam gegen AZT/3TC-resistente Viren und gegen HBV hat (Corbett 2001). Nach Veränderungen an den Augenlinsen bei Patienten unter DAPD (Thompson 2003) zog Gilead Anfang 2004 den Lizenzvertrag mit zwei US-Universitäten zurück. So ganz ist DAPD möglicherweise aber noch nicht aus dem Rennen – an den Unis forscht man, von der US-Firma RFS Pharma aus Georgia unterstützt, weiter: dort wird DAPD mit AZT kombiniert, um die distinkten Resistenzprofile zu nutzen. In einer ersten doppelblind randomisierten Studie an 24 Patienten sank die Viruslast unter 500 mg DAPD + 200 mg AZT BID um beeindruckende 1,97 Logstufen nach 10 Tagen. Offenbar bestehen synergistische Effekte (Murphy 2010), die nicht durch Interaktionen erklärbar sind (Hurwitz 2010). Die entscheidende Frage wird sein, ob man die Toxizitätsprobleme von DAPD in den Griff bekommt.

Apricitabine (ATC, AVX-754, früher SPD-754) ist ein heterozyklisches Cytidin-Analogon, das 2005 von Shire Biochem an die australische Firma Avexa verkauft wurde. In vitro behält ATC, das chemisch 3TC ähnelt, seine Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum von TAMs. Bis zu 5 NRTI-Mutationen können die Effektivität nicht wesentlich beeinträchtigen (Gu 2006), allerdings sinkt die Empfindlichkeit bei Viren mit der K65R Mutation (Frankel 2007). In einer plazebokontrollierten Studie

sank die Viruslast unter zehntägiger Monotherapie um 1,2–1,4 Logstufen – für ein NRTI eine gute Wirkung (Cahn 2006). Bei 50 Patienten mit der M184V Mutation waren es nach drei Wochen unter 600–800 mg ATC noch 0,7–0,9 Logstufen (Cahn 2010). Resistenzen wurden nach 48 Wochen nicht gesehen und auch in vitro nicht selektioniert (Oliveira 2009). ATC wurde gut vertragen, am häufigsten scheinen Cephalgien und Rhinitis zu sein (Gaffney 2009). Was ist mit Langzeittoxizitäten? In Affen zeigten sich nach 52 Wochen geringe Hautprobleme, meist eine Hyperpigmentation. ATC war damit wesentlich geringer toxisch als sein Razemat BCH-10652, unter dem Affen an einer schweren, degenerativen Dermatopathie erkrankten (Locas 2004). Durch 3TC und FTC sinken die intrazellulären Spiegel von ATC, die Kombination mit anderen Cytidin-Analoga ist daher problematisch. Im Mai 2010 scheiterten Verhandlungen mit großen Pharmafirmen, so dass die Weiterentwicklung vorerst gestoppt wurde – eine Zukunft ist fraglich.

Dioxolanthymidin (DOT) ist ein neues Thymidin-Analogon – in dieser Untergruppe eine der wenigen Newcomer. Präklinisch sah DOT, das chemisch DAPD ähnelt, relativ gut aus (Chung 2005, Liang 2006). Derzeit forscht man an Prodrugs, klinische Studien lassen auf sich warten (Liang 2009).

EFdA oder 4'-ethynyl-2-fluoro-deoxyadenosine scheint Tierversuchen an Affen zufolge scheint es einer der effektivsten NRTIs aller Zeiten zu sein. Die SIV-Viruslast sank nach 7 Tagen um 2–3 Logstufen (Parniak 2009). Offenbar wird die Substanz als potentielles Mikrobizid evaluiert.

Elvucitabine (oder ACH-126,443) ist ein Cytidinanalogon von Achillion Pharmaceuticals. Es ist ein Enantiomer von Dixelvucitabine (Reverset) und gegen HIV und HBV wirksam. In vitro bleibt es bei zahlreichen NRTI-Resistenzen effektiv (Fabrycki 2003). Interessant ist die lange Halbwertszeit von 150 Stunden (Colucci 2005). Bei HIV-Patienten mit der M184V-Mutation zeigte sich in einer kleinen, doppelblinden Studie ein Abfall der Viruslast um 0,7–0,8 Logstufen nach 28 Tagen. Die Studie wurde allerdings abgebrochen, da unter 100 mg Elvucitabine bei 6/56 Patienten Leukopenien und wohl auch Hautausschläge auftraten (Dunkle 2003). Pankreatitiden wie unter Dixelvucitabine wurden dagegen nicht beobachtet. In vitro ist die mitochondriale Toxizität geringer als unter Dixelvucitabine, allerdings wohl auch die Bindungsaffinität zur Reversen Transkriptase resistenter Viren (Murakami 2004). Geht also die bessere Verträglichkeit auf Kosten der Wirkung? In einer kleinen Phase II-Studie an 77 therapienaiven Patienten (mit Efavirenz und Tenofovir) war Elvucitabine über 96 Wochen in etwa vergleichbar mit 3TC (DeJesus 2010). Probleme scheint es hinsichtlich Interaktionen mit Ritonavir zu geben, eine Inhibierung von Drug-Transporter-Systemen scheint wahrscheinlich (Colucci 2009).

Fosavudine ist ein NRTI der Firma Heidelberg Pharma, der aus einer an ein Trägermolekül gekoppelten Zwischenstufe (= „Enhanced Pro-Drug-Prinzip“) des Fluorothymidins Alovudine besteht. Erst nach enzymatischer Spaltung im Gewebe wird der aktive Teil freigesetzt. Man hofft, dass die bei Fluorothymidinen üblichen Toxizitäten so reduziert werden. In einer Phase II-Studie vertrugen 43 therapienaive HIV-Patienten Fosavudine gut. Nach zwei Wochen Monotherapie mit 5–40 mg sank die Viruslast um bis zu 1,0 Logstufen (Cahn 2007). Studien zu vorbehandelten Patienten sind wohl in Russland und Argentinien im Gange. Untersuchungen an Ratten weisen allerdings auf eine beachtliche mitochondriale Toxizität hin (Venhoff 2009) – Weiterentwicklung fraglich.

Fozivudine ist ein ebenfalls nach dem „Enhanced Pro-Drug-Prinzip“ von Heidelberg Pharma entwickeltes AZT. In Phase-I/II-Studien (Bogner 1997, Girard 2000) war Fozivudine gut verträglich, allerdings nur moderat wirksam – nach 4 Wochen wurde

ein Viruslastabfall in der höchsten Dosis von knapp 0,7 Logstufen erreicht (Girard 2000). Der Firmenwebseite zufolge ist man seit 2005 auf Partnersuche, um neue Studien angehen zu können. Seither herrscht Funkstille – so recht scheint sich bislang niemand für ein neues AZT begeistern zu können.

GS-7340 ist eine Weiterentwicklung von Tenofovir, durch die sich höhere Tenofovir-Konzentration in peripheren Blutzellen erreichen lassen. In einer ersten Studie an 30 HIV-Patienten wurden verschiedene Dosen gegen Tenofovir getestet. Nach 2 Wochen war die Viruslast um bis zu 1,71 Logstufen versus 0,94 abgesunken. In einer neueren Studie wurden noch niedrigere Dosen verwendet (Ruane 2012). Nach 10 Tagen unter 25 und 40 mg sank die Viruslast um 1,46 bzw. 1,73 Logstufen, selbst im 8 mg-Arm sank die Viruslast so wie unter Tenofovir (1,08 und 0,97 Logstufen). Die Verträglichkeit war gut. Mit einer besseren Wirksamkeit bei niedrigerer systemischer Exposition scheint hier somit ein viel versprechendes Tenofovir-Backup zu entstehen (Markowitz 2011). Angesichts des anhaltenden Erfolgs von Tenofovir, dessen Patent noch ein paar Jahre hält, dürfte die Firma allerdings keine Eile haben, zu schnell eine Konkurrenz aufzubauen.

Phosphazid (Nicavir) ist ein in Russland entwickelter (und seit 1999 dort zugelassener) NRTI, der AZT sehr ähnelt (Skoblov 2003). Nach 12 Wochen Monotherapie mit 400 mg sank die Viruslast um 0,7 Logstufen. Da Phosphazid eine Prodrug von AZT ist, ist ein zusätzlicher Aktivierungsschritt nötig. Die D67N-Mutation scheint die Wirksamkeit zu reduzieren (Machado 1999). Weitere Studien zeigten die Wirksamkeit in Kombination mit DDI und Nevirapin (Kravtchenko 2000) bzw. Saquinavir (Sitdykova 2003). Es fällt allerdings schwer, einen Vorteil gegenüber AZT zu entdecken – eine bessere Verträglichkeit ist bislang nicht erwiesen.

Racivir ist ein Cytidin-Analogon der Firma Pharmasset und eine Mischung aus FTC und seinem Enantiomer. Für beide Enantiomere gibt es evtl. unterschiedliche Resistenzpfade, wodurch theoretisch die Resistenzbildung erschwert sein könnte (Hurwitz 2005). Kombiniert mit D4T und Efavirenz zeigte sich ein guter Effekt nach zwei Wochen (Herzmann 2005). In einer doppelblind randomisierten Studie an 42 Patienten mit der M184V-Mutation sank die Viruslast nach 28 Tagen um 0,4 Logstufen (Cahn 2007). In den letzten Jahren war nichts Neues zu hören. Große Firmen, die Racivir weiter entwickeln könnten, haben offenbar kein Interesse.

Stampidin ist ein Nukleosidanalogen, das von der amerikanischen Firma Parker Hughes Institute entwickelt wurde. Es ähnelt D4T und soll in vitro angeblich rund 100-fach effektiver sein als AZT (Uckun 2002). Zusätzlich besteht eine Wirksamkeit gegen HIV-Mutanten mit bis zu 5 TAMs (Uckun 2006). Auch als potentiell Mikrobizid käme es möglicherweise in Frage (D'Cruz 2004). Studien an HIV-Patienten sind schon länger angekündigt, Daten stehen noch aus.

Aus den Augen, aus dem Sinn – folgende NRTIs werden nicht weiter entwickelt:

- Adefovir dipivoxil von Gilead, kaum Wirkung gegen HIV, Nephrotoxizität
- Dextrovucitabine (Reverset) von Incyte, 2006, Pankreatitiden
- dOTC von Biochem Pharma, Toxizität in Affen
- FddA (Lodeno[®]) von Bioscience, 1999, Leber/Nierenschäden
- KP-1461 von Koronis Pharmaceuticals, Juni 2008, wegen Wirkungslosigkeit
- Lobucavir von BMS, Kanzerogenität
- MIV-210 von Medivir/Tibotec, Einstellung im Oktober 2007, wird jetzt als HBV-Medikament getestet
- MIV-310 (Alovudin, FLT) von Boehringer, März 2005, enttäuschende Phase-II-Studie
- SPD-756 (BCH-13520) und SPD-761

Literatur zu neuen NRTIs

- Bogner JR, Roecken M, Herrmann DB, Boerner D, Kaufmann B, Gurtler L, Plewig G, Goebel FD. Phase I/II trial with fozivudine tidoxil (BM 21.1290): a 7 day randomized, placebo-controlled dose-escalating trial. *Antivir Ther* 1997, 2:257-64.
- Cahn P, Cassetti I, Wood R, et al. Efficacy and tolerability of 10-day monotherapy with apricitabine in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *AIDS* 2006, 20:1261-8.
- Cahn P, Schürmann D, Reuss F, et al. A phase-II study of 14 days monotherapy with the nucleoside-analogue Fosvaludine Tidoxil in treatment-naïve HIV-1 infected adults. WEPEB114LB, 4th IAS 2007, Sydney.
- Cahn P, Sosa N, Wiznia A, et al. Racivir demonstrates safety and efficacy in patients harbouring HIV with the M184V mutation and > 3 TAM. Abstract 488, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Cahn P, Altclas J, Martins M, et al. Antiviral activity of apricitabine in treatment-experienced HIV-1-infected patients with M184V who are failing combination therapy. *HIV Med* 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]
- Chung KC, Yadav V, Rapp K, Chong Y, Schinazi R. Dioxolane thymine nucleoside is active against a variety of NRTI-resistant mutants. Abstract 554, 12th CROI 2005, Boston.
- Cihlar T, Laflamme G, Fisher R, et al. Novel nucleotide human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor GS-9148 with a low nephrotoxic potential: characterization of renal transport and accumulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:150-6.
- Cihlar T, Ray AS, Boojamra CG, et al. Design and profiling of GS-9148, a novel nucleotide analog active against nucleoside-resistant variants of human immunodeficiency virus type 1, and its orally bioavailable phosphonoamidate prodrug, GS-9131. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:655-65.
- Colucci P, Pottage J, Robison H, et al. The different clinical pharmacology of elvucitabine (beta-L-Fd4C) enables the drug to be given in a safe and effective manner with innovative drug dosing. Abstract LB-27, 45th ICAAC 2005, Washington.
- Colucci P, Pottage JC, Robison H, et al. Multiple-dose pharmacokinetic behavior of elvucitabine, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, administered over 21 days with lopinavir-ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:662-9.
- Corbett AH, Rublein JC. DAPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:348-53.
- D'Cruz OJ, Uckun FM. Stampidine is a potential nonspicidal broad-spectrum anti-HIV microbicide. *Fertil Steril* 2004, 1:831-41.
- DeJesus E, Suple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine phase II 48 week interim results show safety and efficacy profiles similar to lamivudine in treatment naïve HIV-1 infected patients with a unique pharmacokinetic profile. Abstract H-892, 48th ICAAC 2008, 2008.
- DeJesus E, Suple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine vs lamivudine with tenofovir and efavirenz in antiretroviral-treatment-naïve HIV-1 infected patients: 96 week final results. Abstract 511, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Dunkle LM, Gathe JC, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. *Antiviral Therapy* 2003, 8:S5.
- Fabrycki J, Zhou Y, Wearne J, et al. In vitro induction of HIV variants with reduced susceptibility to elvucitabine (ACH-126,443,beta-L-Fd4C). *Antiviral Therapy* 2003, 8:S8.
- Frankel F, Xu H, Coates J, Wainberg M. In vitro investigation of the resistance profile of apricitabine. Abstract 581, 14th CROI 2007, LA.
- Gaffney MM, Belliveau PP, Spooner LM. Apricitabine: a nucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV infection. *Ann Pharmacother* 2009, 43:1676-83
- Girard PM, Pegram PS, Diquet B, et al. Phase II placebo-controlled trial of fozivudine tidoxil for HIV infection: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *J AIDS* 2000, 23:227-35.
- Gu Z, Allard B, de Muys JM, et al. In vitro antiretroviral activity and in vitro toxicity profile of SPD754, a new deoxycytidine nucleoside reverse transcriptase inhibitor for treatment of human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:625-31.
- Harris KS, Brabant W, Styrchak S, Gall A, Daifuku R. KP-1212/1461, a nucleoside designed for the treatment of HIV by viral mutagenesis. *Antiviral Res* 2005, 67:1-9.
- Herzmann C, Arasteh K, Murphy RL, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine with efavirenz and stavudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:2828-33.
- Hurwitz SJ, Asif G, Fromentin E, Tharnish PM, Schinazi RE. Lack of pharmacokinetic interaction between amdoxovir and reduced- and standard-dose zidovudine in HIV-1-infected individuals. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:1248-55.
- Hurwitz SJ, Otto MJ, Schinazi RE. Comparative pharmacokinetics of Racivir, (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine in rats, rabbits, dogs, monkeys and HIV-infected humans. *Antivir Chem Chemother* 2005, 16:117-27.
- Kravtchenko AV, Salamon VG, Serebrovskaya LV, et al. The first experience of HAART with phosphazid + didanosine + nevirapine in HIV-infected patients in Russia. Abstract 3, 5th Int Conf Drug Therapy 2000, Glasgow, Scotland.
- Liang Y, Narayanasamy J, Schinazi RE, Chu CK. Phosphoramidate and phosphate prodrugs of (-)-beta-d-(2R,4R)-dioxolane-thymine: Synthesis, anti-HIV activity and stability studies. *Bioorg Med Chem* 2006, 14:2178-89.
- Liang Y, Sharon A, Grier JP, et al. 5'-O-Aliphatic and amino acid ester prodrugs of (-)-beta-D-(2R,4R)-dioxolane-thymine (DOT): synthesis, anti-HIV activity, cytotoxicity and stability studies. *Bioorg Med Chem* 2009, 17:1404-9.
- Locas C, Ching S, Damment S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/527.htm>
- Machado J, Tsoukas C, Salomon H, et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid – a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI 1999, Chicago. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/594.htm>

- Markowitz M, Zolopa A, Ruane P, et al. GS-7340 Demonstrates Greater Declines in HIV-1 RNA than TDF during 14 Days of Monotherapy in HIV-1-infected Subjects. Abstract 152LB, 18th CROI 2011, Boston.
- Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. *Antiviral Res* 2004, 62:57-64.
- Murphy RL, Kivel NM, Zala C, et al. Antiviral activity and tolerability of amdoxovir with zidovudine in a randomized double-blind placebo-controlled study in HIV-1-infected individuals. *Antivir Ther* 2010, 15:185-92.
- Oliveira M, Moisi D, Spira B, Cox S, Brenner BG, Wainberg MA. Apricitabine does not select additional drug resistance mutations in tissue culture in human immunodeficiency virus type 1 variants containing K65R, M184V, or M184V plus thymidine analogue mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:1683-5.
- Parniak MA, Murphey-Corb M, Nyaundi J, et al. Highly potent in vivo activity of QD administration of 4'-ethynyl-2-fluoro-deoxyadenosine in SIV-infected rhesus macaques. Abstract H-926/409. 49th ICAAC 2009.
- Ray AS, Vela JE, Boojamra CG, et al. Intracellular metabolism of the nucleotide prodrug GS-9131, a potent anti-human immunodeficiency virus agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:648-54.
- Ruane P, DeJesus E, Berger D, et al. GS-7340 25 mg and 40 mg Demonstrate Superior Efficacy to Tenofovir 300 mg in a 10-day Monotherapy Study of HIV-1+ Patients. Abstract 103, 19th CROI 2012, Seattle.
- Sitdykova YR, Serebrovskaya LV, Kravchenko AV. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
- Skoblov Y, Karpenko I, Shirokova E, et al. Intracellular metabolism and pharmacokinetics of 5-hydrogenphosphonate of 3-azido-2,3-dideoxythymidine, a prodrug of 3-azido-2,3-dideoxythymidine. *Antiviral Res* 2004;63:107-13.
- Thompson M, Richmond G, Kessler M, et al. Preliminary results of dosing of amdoxovir in treatment-experienced patients. Abstract 554, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1608>
- Uckun FM, Pendergrass S, Venkatachalam TK, Qazi S, Richman D. Stampidine is a potent inhibitor of zidovudine- and nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor-resistant primary clinical HIV type 1 isolates with thymidine analog mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3613-3616.
- Uckun FM, Venkatachalam TK, Qazi S. Potency of stampidine against multi-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistant human immunodeficiency viruses. *Arzneimittelforschung* 2006, 56:193-203.
- Venhoff AC, Lebrecht D, Reuss FU, et al. Mitochondrial DNA depletion in rat liver induced by fosalvudine tidoxil, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor prodrug. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:2748-51.

Neue NNRTIs

Mit Etravirin hat es 2008 nach rund 10 Jahren endlich wieder ein NNRTI auf den Markt geschafft, in 2011 kam Rilpivirin dazu. Beflügelt durch diese Erfolge, scheint sich die Pharmaindustrie wieder mehr mit NNRTIs zu beschäftigen. In klinischen Studien sind jedoch aktuell nur wenige.

Lersivirin (UK 453,061) ist (wie das gerade eingestellte **GSK-761**) ein neuer NNRTI von ViiV Healthcare mit guter Wirkung gegen klassische NNRTI-Resistenzen (Corbeau 2010). Bei HIV-Patienten wurde nach 7 Tagen Monotherapie ein Viruslastabfall von bis zu 2,0 Logstufen beobachtet (Fätkenheuer 2009). In einer ersten größeren, doppelblind randomisierten Phase IIb Studie (A5271015) erhielten 193 Patienten jeweils zu TDF+FTC entweder Lersivirin oder Efavirenz (Vernazza 2011). Der Anteil der Patienten unter der Nachweisgrenze war 79 % unter den beiden Lersivirin-Dosen 500 bzw. 750 mg und damit etwas niedriger als unter Efavirenz (86 %). Die Verträglichkeit war gut, es traten weniger Rash und ZNS-Störungen, dafür allerdings etwas mehr Übelkeit als unter Efavirenz auf. Zum jetzigen Zeitpunkt ist angesichts dieser Daten nicht klar, ob ViiV, das obendrein mit Dolutegravir eine andere viel versprechende Substanz in der Pipeline hat, den kostspieligen Gang in Phase III geht. Die jüngst veröffentlichten Studien zur Pharmakokinetik und zu einem möglichen (und nicht nachweisbaren) Effekt auf QT-Intervall machen Mut (Vourvahis 2012).

RDEA806 ist ein NNRTI von Ardea Bioscience. Die Resistenzbarriere soll hoch, das Interaktionspotential gering sein (Hamatake 2007). Monotherapie-Studien an HIV-Patienten zeigten einen Abfall über 1,8 Logstufen nach 7 Tagen, bei guter Verträglichkeit (Moyle 2010). Die Daten scheinen vielversprechend genug, dass es Phase IIb-

Studien geben soll. Allerdings: Die Website der Firma ist verdächtig leer zu dem Thema...

Das große NNRTI-Sterben – NNRTIs, deren Entwicklung eingestellt wurde:

- Ateviridine – Upjohn konzentrierte sich auf Delavirdin (ob das klug war?)
- BIRL355 BS – von Boehringer, in 2007 Probleme mit Metaboliten
- Calanolide A von Sarawak, wohl zu schwach wirksam
- Capravirin (AG1549) von Pfizer, zu schwach
- DPC 083 (BMS-561390), Mai 2003, schlechte PK/Sicherheitsdaten
- DPC 961 – Selbstmordgedanken der Probanden, DPC 963
- Emivirin (MKC-442, Coactinon) – von Triangle, zu schwach (Me-too)
- GSK-2248761 (GSK 761, früher IDX-899) von ViiV – Krampfanfälle
- GW420867X, klassisches Me-too-Präparat
- GW8248 und GW5624, GSK, u.a. zu schlechte Bioverfügbarkeit
- HBV-097, Hoechst-Bayer, ungünstige Nebenwirkungen
- Loviride, Janssen Pharmaceuticals, zu schwach in der CAESAR-Studie
- MIV-150, Medivir/Chiron, schlecht bioverfügbar, w. als Mikrobizid entwickelt
- PNU 142721, Pharmacia & Upjohn, Efavirenz zu ähnlich (Me-too)
- TMC 120 (Dapivirin), Tibotec, schlecht oral verfügbar

Literatur zu neuen NNRTIs

Corbau R, Mori J, Phillips C, et al. Lersivirine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with activity against drug-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:4451-63.

Fätkenheuer G, Staszewski S, Plettenberg A, et al. Activity, pharmacokinetics and safety of lersivirine (UK-453,061), a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, during 7-day monotherapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2009, 23:2115-22..

Hamatake R, Zhang Z, Xu W, et al. RDEA806, a potent NNRTI with a high genetic barrier to resistance. Abstract 1662, 47th ICAAC 2007, Chicago.

Moyle G, Boffito M, Stoehr A, et al. Phase 2a randomized controlled trial of short-term activity, safety, and pharmacokinetics of a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, RDEA806, in HIV-1-positive, antiretroviral-naïve subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:3170-8.

Vernazza P, Wang C, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of lersivirine (UK-453,061) vs. efavirenz in antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected patients: week 48 primary analysis results from an ongoing, multicentre, randomised, double-blind, phase IIb trial (study A5271015). Abstract TUAB0101, 6th IAS 2011, Rom.

Vourvahis M, Langdon G, Labadie RR, et al. Pharmacokinetic effects of coadministration of lersivirine with raltegravir or maraviroc in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56:887-92.

Vourvahis M, Wang R, Ndongo MN, O'Gorman M, Tawadrous M. No effect of a single supratherapeutic dose of lersivirine, a next-generation NNRTI, on QTc interval in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Feb 27. [Epub ahead of print]

Neue Proteasehemmer

Auch bei den PIs blieben zuletzt viele auf der Strecke. Nach der Zulassung von Darunavir ist wohl mittelfristig nicht viel zu erwarten: die Anforderungen sind angesichts der großen Konkurrenz immens geworden (Review: Pokorná 2009).

DG17 ist die Prodrug von **DG35** und bereits seit längerem in klinischer Testung. Nachdem lange nichts zu hören war, scheint eine neuere Studie, die einen deutlichen Booster-Effekt durch Ritonavir und damit eine deutliche PK-Verbesserung zeigte, die Weiterentwicklung zu beleben (Cherry 2008).

SM-309515 von Sumitomo Pharmaceuticals soll sich in Phase I-Studien befinden. Vorläufersubstanzen war die kurze Halbwertszeit zum Verhängnis geworden (Mimoto 2008). Die Wirksamkeit blieb gegen einige PI-Mutationen erhalten. Am Menschen wird angeblich eine Ritonavir-Boosterung getestet.

SPI-256 von Sequioa Pharmaceuticals bleibt *in vitro* gegen PI-resistente Virusisolate wirksam (Gulnik 2006). Gesunde Probanden vertrugen es wohl gut.

TMC-310911 ist ein neuer PI von Tibotec. Er wird derzeit zusammen mit dem Booster-Medikament TMC-558445 in Phase I-Studien untersucht. *In vitro* sieht die Datenlage gut aus (Dierynck 2012), klinische Daten liegen freilich noch nicht vor.

Aus den Augen aus dem Sinn – PIs, deren Entwicklung eingestellt wurde:

- AG-001859 – von Pfizer
- Brecanavir – von GSK Ende 2006 wegen schlechter PK-Daten gestoppt
- DPC 684/DPC 681 – geringe therapeutische Breite
- GS 9005 (früher GS 4338) – von Gilead
- JE-2147 (AG1776, KNI-764) – von Pfizer, seit 1999 nichts Neues
- KNI-272 (Kynostatin) – ungünstige PK-Daten
- Mozenavir (DMP-450) – von Gilead, Me too (keine Vorteile erkennbar)
- PL-110 (MK8122) – MSD widmet sich anderen Substanzen
- RO033-4649 – von Roche, Saquinavir wohl zu ähnlich
- SC-52151 und SC-55389A – schlechte Bioverfügbarkeit
- TMC-126 – Tibotec konzentrierte sich seinerzeit auf Darunavir

Literatur zu neuen PIs

Cherry CL, Hoy JF, Rowe JS, Krum H, Mills J, Lewin SR. Phase 1 single dose studies to optimize the pharmacokinetics of DG17, a novel HIV-protease inhibitor pro-drug, using sodium bicarbonate and ritonavir. *Curr HIV Res* 2008, 6:272-5.

Dierynck I, Van Marck H, Van Ginderen M, et al. TMC310911, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, shows *in vitro* an improved resistance profile and higher genetic barrier to resistance compared with current protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:5723-31.

Gulnik S, Afonina E, Eissenstat M, Parkin N, Japour A, Erickson J. SPI-256, a highly potent HIV protease inhibitor with broad activity against MDR strains. Abstract 501, 13th CROI 2006, Denver.

Hammond J, Jackson L, Graham J, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG-001859, a novel HIV-1 protease inhibitor with potent activity against protease inhibitor-resistant strains of HIV. *Antiviral Therapy* 2004; 9:S17

Mimoto T, Nojima S, Terashima K. Structure-activity relationships of novel HIV-1 protease inhibitors containing the 3-amino-2-chlorobenzoyl-allophenylnorstatine structure. *Bioorg Med Chem* 2008, 16:1299-308.

Pokorná J, Machala L, ezá ová P Konvalinka J. Current and Novel Inhibitors of HIV Protease. *Viruses* 2009, 1:1209-1239. <http://www.mdpi.com/1999-4915/1/3/1209/htm>

Wu JJ, Stranix B, Milot G, et al. PL-100, a next generation protease inhibitor against drug-resistant HIV: *in vitro* and *in vivo* metabolism. Abstract H-253, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Neue Entry-Inhibitoren

Bei dem Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:

Die Bindung von HIV über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor („Attachment“ – Ansatzpunkt der Attachment-Inhibitoren)

Die Bindung an Korezeptoren (Angriff der Korezeptor-Antagonisten) durch Konformationsänderungen und schließlich

Die Fusion von Virus und Zelle (Angriff der Fusionsinhibitoren)

Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren werden zum jetzigen Zeitpunkt, obwohl sehr heterogen, als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Mit Maraviroc und T-20 sind aktuell zwei Entry-Inhibitoren zugelassen (siehe dazu das vorherige Kapitel). Klar scheint schon jetzt, dass sich mit dieser Gruppe faszinierende neue Möglichkeiten eröffnen werden. Andererseits ist derzeit noch vieles kaum mehr als Grundlagenforschung – viele der im Folgenden besprochenen Substanzen werden in der Versenkung verschwinden, manche sind es bereits.

Neue Attachment-Inhibitoren

Das Andocken des HIV-Glykoproteins gp120 an den CD4-Rezeptor ist der erste Schritt beim Eintritt von HIV in die Zelle. Theoretisch lässt sich das Andocken (Attachment) bzw. die Interaktion von gp120 und CD4 durch verschiedene Mechanismen hemmen – so kann sowohl der CD4-Rezeptor als auch die Bindungsstelle von gp120 blockiert werden. Beides wird derzeit untersucht, und folglich sind die Attachment-Inhibitoren sehr heterogen, sodass man vermutlich gar nicht von einer einzelnen Substanzklasse sprechen kann.

Bereits Anfang der 90er Jahre wurde mit löslichen CD4-Molekülen experimentiert, die das Andocken von HIV an die CD4-Zellen verhindern (Daar 1990, Schooley 1990). Was im Labor zunächst gut ausgesehen hatte, funktionierte im Menschen leider nicht, wahrscheinlich aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von löslichem CD4 (wenige Minuten). Mit dem wachsenden Wissen um den Mechanismus des Eintritts von HIV in die Zelle, aber auch durch den Erfolg von T-20 als erstem Entry-Inhibitor, hat sich die Entwicklung der Attachment-Inhibitoren in den letzten Jahren neu belebt. Die meisten Präparate sind allerdings noch nicht besonders weit in ihrer Entwicklung und oft noch mit einer problematischen Pharmakokinetik belastet – meist geht es derzeit noch um „Proof of Principle“. Möglicherweise sorgen auch Polymorphismen im gp120-Gen für eine natürliche Resistenz bei einigen Viren (Charpentier 2012).

BMS-663068 ist ein Attachment-Inhibitor der Firma BMS. Als sogenanntes „small molecule“ bindet es spezifisch und reversibel an gp120 von HIV und verhindert über eine Konformationsänderung von gp120 das Andocken an die CD4-Zelle. Es bindet also nicht wie Ibalizumab (s. unten) an den CD4-Rezeptor. Die Substanz sorgte auf der CROI 2011 für Aufsehen (Nettles 2011). Die Viruslast sank zwischen 1,2 und 1,8 Logstufen, das Maximum der Absenkung wurde jeweils einige Tage nach Ende der Behandlung erreicht. Leider zeigten sich keine Dosisabhängigkeit und große interindividuelle Schwankungen. Relativ häufig waren Kopfschmerzen (44 %) und Rash (16 %, meist mild). Aber dennoch: Hoffnungsvolle Wiederbelebung einer neuen Wirkstoffgruppe. BMS-663068 ist die Prodrug von **BMS-626529**, das eine breite Wirksamkeit gegen verschiedene HIV-Isolate besitzt (Nowicka-Sans 2011). Es ist ein Nachfolger von **BMS-488043**, das nach ersten klinischen Daten (Hanna 2004) in 2004 gestoppt wurde. Problem dieser Art von Medikamenten könnte die rasche Resistenzentwicklung sein – die Bindungsstelle von gp120 ist schließlich eine der variabelsten Stellen überhaupt (Madani 2010). Unter Monotherapie mit BMS-663068

wurden erfreulicherweise keine Resistenzen gegen **BMS-626529** selektioniert (Ray 2012). Eine andere Studie zeigte allerdings bei einigen Patienten, die noch nie mit Attachment-Inhibitoren behandelt worden waren, Resistenzen gegen BMS-626529 aufgrund natürlicher Polymorphismen im gp120-Gen (Charpentier 2012).

Ibalizumab (früher **TNX-355** bzw. **Hu5A8**) ist ein monoklonaler Antikörper, der direkt an den CD4-Rezeptor bindet und so den Eintritt von HIV verhindert. Ganz ist der Wirkmechanismus allerdings noch nicht geklärt. Im Gegensatz zu anderen Attachment-Inhibitoren scheint Ibalizumab nicht die Bindung von gp120 an CD4 zu verhindern, sondern eher die konformationelle Änderung und damit die Bindung von gp120 an CCR5 und CXCR4. Ibalizumab kann nur intravenös verabreicht werden. Nach ersten Studien (Jacobsen 2004+2009, Kuritzkes 2004) gibt es mittlerweile 48-Wochen-Daten einer plazebokontrollierten Phase-II-Studie (Norris 2006). In dieser erhielten intensiv vorbehandelte Patienten zusätzlich zu einer optimierten ART alle zwei Wochen eine Infusion mit zwei unterschiedlichen Dosen Ibalizumab (10 bzw. 15 mg/kg) oder Plazebo. Nach 48 Wochen war ein lang anhaltender Viruslastabfall von etwa einer Logstufe in beiden Verum-Armen zu beobachten.

Es scheint eine inverse Korrelation zwischen der Sensitivität für Ibalizumab und löslichem CD4 zu geben – möglicherweise sind Ibalizumab-resistente Viren für lösliches CD4 überempfindlich, das alleine nicht wirkt (siehe oben, Duensing 2006). Resistenzen sorgten für eine erhöhte Sensitivität gegenüber löslichem CD4 und dem gp120-Antikörper VC01, weshalb unlängst die Idee aufgeworfen wurde, Ibalizumab in einem Cocktail aus CD4 und VC01 zu geben (Pace 2011). Erste Daten zu Resistenzen wurden publiziert (Toma 2011).

Eine Frage ist, ob die Funktionalität der CD4-Zellen nicht beeinträchtigt wird. Bislang wurden keine negativen Auswirkungen auf die CD4-Zellen festgestellt, und angeblich ist die Bindungsstelle von Ibalizumab an CD4 auch anders lokalisiert als die Bindungsstellen der natürlichen CD4-Liganden, den HLA-Klasse-II-Molekülen. Die CD4-Zellen sollten ihre normalen Funktionen also wahrnehmen können, auch wenn Ibalizumab die HIV-Bindungsstelle besetzt: hoffen wir, dass dem so ist.

Ursprünglich von der Firma Tanox Biosystem (Houston, Texas) entwickelt, war nach der Tanox-Übernahme durch die amerikanische Biotechnologie-Firma Genentech zunächst unklar, wie es mit Ibalizumab weiter gehen sollte. Genentech verkaufte Mitte 2007 die Rechte an TaiMed Biologics, eine taiwanesishe Firma – diese plant derzeit Phase IIb-Studien in Europa und den USA. Laut ClinicalTrials Gov.com läuft derzeit allerdings nur eine Studie zu subkutanen Injektionen, bei der es offensichtlich um Prävention/PREP geht.

Literatur zu Attachment-Inhibitoren

Charpentier C, Larrouy L, Visseaux B, et al. Prevalence of subtype-related polymorphisms associated with in vitro resistance to attachment inhibitor BMS-626529 in HIV-1 'non-B'-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Mar 1. [Epub ahead of print]

Daar ES, Li XL, Moudgil T, Ho DD. High concentrations of recombinant soluble CD4 are required to neutralize primary human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990, 87:6574-6578.

Duensing T, Fung M, Lewis S, Weinheimer S. In vitro characterization of HIV isolated from patients treated with the entry inhibitor TNX-355. Abstract 158 LB, 13th CROI 2006, Denver.

Hanna G, Lalezari L, Hellinger J, et al. Antiviral activity, safety, and tolerability of a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects. Abstract 141, 11th CROI, 2004, San Francisco.

Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Phase 1b study of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in HIV-infected subjects: safety and antiretroviral activity of multiple doses. Abstract 536, 11th CROI 2004, San Francisco.

Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of multiple doses of ibalizumab (formerly TNX-355), an anti-CD4 monoclonal antibody, in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:450-7.

Kuritzkes DR, Jacobson J, Powderly WG, et al. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2004, 189:286-91.

Madani N, Princiotto A, Schön A, et al. Binding requirements for the entry inhibitor BMS-806. Abstract 65, 17th CROI 2010, San Francisco.

Nettles R, Schürmann D, Zhu L, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068: A potentially first-in-class oral HIV attachment inhibitor. Abstract 49, 18th CROI 2011, Boston.

Norris D, Morales J, Godofsky E, et al. TNX-355, in combination with optimized background regimen, achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 weeks. Abstr. ThLB0218, XVI IAC 2006, Toronto

Nowicka-Sans B, Gong YF, Ho HT, et al. Antiviral Activity of a New Small Molecule HIV-1 Attachment Inhibitor, BMS-626529, the Parent of BMS-663068. Abstract 518, 18th CROI 2011, Boston.

Pace G, Fordyce M, Franco D. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits exceptional breadth and potency against HIV, which adopts a unique pathway to resistance. Abstract 585, 18th CROI 2011, Boston.

Ray M, Wind-Rotolo M, Healy M, et al. Lack of Resistance Development to the HIV-1 Attachment Inhibitor BMS-626529 during Short-term Monotherapy with Its Pro-drug BMS-663068. Abstract 725, 19th CROI 2012, Seattle.

Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med.* 1990, 112:247-253.

Toma J, Weinheimer SP, Stawiski E, et al. Loss of asparagine-linked glycosylation sites in variable region 5 of human immunodeficiency virus type 1 envelope is associated with resistance to CD4 antibody ibalizumab. *J Virol* 2011, 85:3872-80.

Neue Korezeptorantagonisten

HIV braucht neben dem CD4-Rezeptor für den Eintritt in die Zielzelle so genannte Korezeptoren wie CCR5 und CXCR4, siehe dazu auch das vorhergehende Kapitel. Beide Korezeptoren lassen sich blockieren, „antagonisieren“. Es werden daher CCR5- und CXCR4-Korezeptorantagonisten unterschieden, je nachdem, welcher Korezeptor blockiert wird. Mit Maraviroc wurde in 2007 der erste CCR5-Antagonist zugelassen. Bei den CCR5-Antagonisten sind derzeit die oral verfügbaren „small molecules“ und andere Ansätze wie zum Beispiel monoklonale Antikörper zu unterscheiden. Im Folgenden werden Substanzen dieser Wirkstoffklasse besprochen, zu denen Tests am Menschen publiziert wurden.

Neue CCR5-Antagonisten („small molecules“)

Vicriviroc (SCH-D) ist bzw. war ein oral bioverfügbarer CCR5-Antagonist von Schering-Plough. Die Entwicklung wurde im Juli 2010 gestoppt, nach einer gepoolten Analyse zweier Phase III-Studien, VICTOR E3 und E4 (Gathe 2010). Insgesamt 721 vorbehandelte Patienten hatten Vicriviroc oder Placebo zu einer optimierten Therapie erhalten, darunter relativ viele Darunavir und/oder Raltegravir. Nach 48 Wochen fanden sich keine Unterschiede (64 versus 62 % unter 50 Kopien/ml). Trotz deutlicher Unterschiede bei jenen Patienten, die nur noch maximal zwei aktive Medikamente hatten (70 versus 55 %) stellte die Firma die weitere Entwicklung angesichts dieser Daten ein. Weshalb es dann noch erwähnt wird? Weil das Beispiel Vicriviroc die Probleme verdeutlicht, die neue Substanzen in Zukunft haben werden – angesichts der immer besseren Therapien wird es immer schwieriger, einen Effekt tatsächlich zu zeigen – die Begleittherapie ist einfach zu gut geworden.

Cenicriviroc (TBR-652 oder vorher TAK-652) ist ein neuer, oral verfügbarer CCR5/CCR2-Antagonist, der mittlerweile von Takeda an Tobira verkauft wurde. Labordaten zeigten, dass für eine komplette Resistenz mehrere Mutationen in der V3-Region (und im *env* Gen) vorhanden sein müssen. Der Tropismus scheint sich durch die Resistenzen nicht zu ändern (Baba 2007). Die orale Bioverfügbarkeit ist gut, die Halbwertszeit sehr lang mit 35–40 Stunden, was eine Einmalgabe ermöglicht (Martin 2012). Die orale Verfügbarkeit wird verbessert mit Nahrung. Cenicriviroc scheint auch eine Wirksamkeit gegen CCR2 zu haben, ein Rezeptor, der auf Monozyten, dendritischen und Memory T-Zellen sitzt. Bislang bestehen deswegen trotzdem keine Sicherheitsbedenken, in gesunden Probanden war die Substanz gut ver-

träglich (Palleja 2009). Unter 10 Tagen Monotherapie mit unterschiedlichen Dosen sank die Viruslast bei 54 Patienten um maximal 1,5–1,8 Log-Stufen (Lalezari 2011, Marier 2011). Derzeit läuft eine Phase II-Studie an 150 Patienten, in denen Cenicriviroc in verschiedenen Dosen gegen Efavirenz getestet wird.

PF-232798 ist ein oral verfügbarer CCR5-Antagonist von ViiV Healthcare und wohl ein Maraviroc-Backup. Er hat eine lange Halbwertszeit und kann wahrscheinlich einmal pro Tag gegeben werden. In vitro wirkt es gegen Maraviroc-Resistenzen (Stuppel 2011). Gesunde Probanden vertrugen die Substanz gut (Dorr 2008).

SCH532706 ist ein neuer CCR5-Antagonist von Schering, bei dem auf den ersten Blick keine Vorteile gegenüber Vicriviroc erkennbar sind. Bei 12 Patienten sank die Viruslast unter 60 mg SCH532706 (mit 100 mg Ritonavir) um bis zu 1,6 Logstufen nach 15 Tagen (Pett 2009). Eine Einmalgabe scheint machbar. Möglicherweise gibt es positive Auswirkungen auf die Immunaktivierung (Pett 2010) – allerdings bleibt es fraglich, dass SCH532706 nach dem Ende von Vicriviroc weiter verfolgt wird.

Andere neue, innovative CCR5-Blocker

HGS004 (oder **CCR5mAb004**) von Human Genome Sciences ist ein monoklonaler Antikörper, der offensichtlich in vitro eine sehr hohe Resistenzbarriere aufweist (Giguel 2006). Die Halbwertszeit liegt bei 5–8 Tagen, die Rezeptoren sind bis zu 4 Wochen nach der Einmalgabe noch zu über 80 % besetzt. In einer ersten Studie erhielten 54 ART-naïve Patienten einmalige Infusionen zwischen 0,4 und 40 mg/kg CCR5mAb004 oder Placebo (Lalezari 2008). Mehr als die Hälfte der Patienten in den höheren Dosisarmen zeigte nach 14 Tagen mindestens einen Abfall von einer Logstufe. Wahrscheinlich bestehen synergistische Effekte mit Maraviroc (Latinovic 2011a). Möglicherweise hat sich die Firma inzwischen **HGS101** zugewandt, einem Antikörper, der in vitro noch deutlich effektiver und vor allem effektiv bei Maraviroc-Resistenzen sein soll (Latinovic 2011b).

Pro-140 ist ein monoklonaler Antikörper der Firma Progenics, der sich gegen humane CCR5-Rezeptoren richtet (Trkola 2001). Er ist also kein Chemokin-Derivat wie Maraviroc oder Vicriviroc, mit denen sogar eine synergistische Wirkung zu bestehen scheint (Murga 2006). Die Resistenzbarriere ist wahrscheinlich hoch (Jacobson 2010). Pro-140 muss parenteral gegeben werden. Die normale Funktion von CCR5-Rezeptoren soll nicht gestört werden, zumindest nicht in den Dosen, die für die Hemmung der HIV-Replikation erforderlich sind (Gardner 2003). Gesunde Probanden vertrugen intravenöse Einzelgaben gut, und es wurden dosisabhängige Konzentrationen gemessen (Olson 2005). Erstaunlich war die lange Wirkung – die CCR5-Rezeptoren waren teilweise mehr als 60 Tage besetzt (Olson 2006). Bei 39 HIV-Patienten, die intravenösen Einmaldosen zwischen 0,5 und 5,0 mg/kg erhielten, sank die Viruslast in der höchsten Dosis um 1,83 Logstufen bei einem Nadir um den 10. Tag herum (Jacobson 2008). Eine höhere Dosis scheint nicht mehr zu bringen (Jacobson 2010). Interessanterweise lassen sich vergleichbare Effekte auch bei einer wöchentlichen subkutanen Gabe erreichen (Jacobson 2010). Wenn sich die bislang gute Verträglichkeit von Pro-140 bestätigt, könnte sich hier die erste Therapie andeuten, die nur einmal pro Woche gegeben werden muss (Tenorio 2011).

ESN-196 ist eine Pilotsubstanz der Firma Euroscreen, die den Korezeptor nicht blockiert, sondern ähnlich dem Chemokin RANTES agonistisch und somit eine Rezeptor-Internalisierung bewirkt (Ferain 2011). Dieser „CCR5-Agonist“ reduziert so die Rezeptordichte auf der Zelloberfläche. In vitro ist er damit so wirksam wie Maraviroc. Sofern er sich in klinischen Versuchen als sicher erweist, könnte er als lang wirksame Substanz auch bei CCR5A-resistenten Viren eine Alternative sein.

Aprepitant (Emend®) ist als Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist bzw. Antiemetikum bei hochemetogenen Chemotherapien zugelassen. Labordaten zeigten dosisabhängige Effekte auf die HIV-Replikation, möglicherweise durch die Herunterregulierung von CCR5-Rezeptoren (Wang 2007, Manak 2010). Eine erste Studie bei HIV-Patienten fand jedoch keine Effekte auf die Viruslast (Tebas 2011).

CXCR4-Antagonisten

Bei den meisten Patienten sind in den frühen Infektionsstadien R5-Viren zu finden; X4-Viren treten erst in späten Stadien auf. Bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen in etwa der Hälfte der Fälle X4-Viren vor (Hoffmann 2007). Theoretisch ist daher die Blockade des CXCR4-Rezeptors attraktiv, da von ihr gerade Patienten mit limitierten Optionen profitieren könnten. Auch die Kombination mit CCR5-Antagonisten erscheint als eine interessante Option. Dennoch ist die Entwicklung der CXCR4-Antagonisten weniger fortgeschritten als die der CCR5-Antagonisten (Review: Peled 2011). Dies liegt vor allem daran, dass bei der Blockade von CCR5 zumindest theoretisch weniger klinische Konsequenzen zu befürchten sind – Menschen mit einem angeborenen CCR5-Gendefekt sind gesund. Bei CXCR4 ist dagegen ein angeborener, meist harmloser Defekt im Menschen nicht bekannt. Im Tierversuch hatte die CXCR4-Blockade weitreichende Konsequenzen, zum Beispiel bei der Angiogenese, Hämatopoese oder Hirnentwicklung (Tachibana 1998, Nagasawa 1998, Zou 1998).

Somit sind sicher noch Jahre Grundlagenforschung notwendig, bis man sich an größere klinische Studien wagt. Dennoch: eine Vielzahl chemisch sehr unterschiedlicher Substanzen befindet sich in präklinischer Testung (Jenkinson 2010, Miller 2010, Skerlj 2010, Steen 2010, Thakkar 2010) – CXCR4-Antagonisten scheinen eine Substanzgruppe zu sein, von der man sich trotz aller Hürden etwas verspricht. Interessanter Nebeneffekt der bisherigen Forschung war die Erkenntnis, dass einige Substanzen offenbar in der Lage sind, Stammzellen zu mobilisieren. So wird eine der Pilotsubstanzen, AMD3100, derzeit unter dem Namen Plerixafor als Leukozyten-Wachstumsfaktor bzw. als G-CSF-Alternative weiter entwickelt (Kean 2011, Ratajczak 2011). Für eine auf Dauer angelegte HIV-Therapie ist ein solcher Effekt freilich nicht unbedingt erwünscht. Auch bei Lupus erythematodes werden CXCR4-Antagonisten diskutiert (Chong 2009).

AMD 11070 ist ein CXCR4-Antagonist von AnorMED. Gesunde Probanden vertrugen AMD 070 gut, entwickelten allerdings oft eine Leukozytose (Stone 2004). In zwei Pilotstudien (Moyle 2007, Saag 2007) wurde die Wirksamkeit bei HIV-Patienten mit dualtropen Viren bewiesen. Nach 10 Tagen Monotherapie sank die Viruslast bei 7/15 Patienten um mindestens eine Logstufe. Allerdings wurde die Entwicklung 2007 aufgrund einer Lebertoxizität vorläufig gestoppt. Die Bindung an den X4-Rezeptor ist etwas anders lokalisiert als die der Vorläufersubstanz **AMD 3100**, was hoffen lässt, dass es Spielraum in der Entwicklung neuer, potenterer und weniger toxischer CXCR4-Antagonisten gibt (Wong 2007) – mit AMD 11070 wurde wenigstens ein Anfang gemacht und der Wirksamkeitsnachweis erbracht. Derzeit scheint mit **AMD 3465** eine weitere Substanz evaluiert (Bodart 2009).

KRH-3955 und **KRH-3140** sind zwei neue CXCR4-Antagonisten, die sich zumindest im Mausmodell als wirksam erwiesen haben (Tanaka 2006). Besonders KRH-3955 scheint präklinischen Daten zufolge viel versprechend (Murakami 2009), die orale Bioverfügbarkeit scheint gut zu sein (bei Hunden). Ebenfalls präklinisch ist noch **POL3026**, der möglicherweise helfen könnte, den unter CCR5-Antagonisten selektionierten X4-Shift zu verhindern (Moncunill 2008).

Literatur zu Korezeptorantagonisten

- Baba M, Miyake H, Wang X, Okamoto M, Takashima K. Isolation and characterization of human immunodeficiency virus type 1 resistant to the small-molecule CCR5 antagonist TAK-652. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:707-15.
- Bodart V, Anastassov V, Darkes MC, et al. Pharmacology of AMD3465: a small molecule antagonist of the chemokine receptor CXCR4. *Biochem Pharmacol* 2009, 78:993-1000.
- Chong BF, Mohan C. Targeting the CXCR4/CXCL12 axis in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Ther Targets* 2009, 13:1147-53.
- Dorr P, Westby M, McFadyen L, et al. PF-232798, a Second Generation Oral CCR5 Antagonist. Abstract 737, 15th CROI 2008, Boston.
- Ferain T, Hoveyda H, Ooms F, et al. Agonist-induced internalization of CC chemokine receptor 5 as a mechanism to inhibit HIV replication. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011, 337:655-62.
- Gardner J, Cohen M, Rosenfield SI, Nagashima KA, Maddon PJ, Olson WC. Immunotoxicology of PRO 140: a humanized anti-CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 876, Abstract 444, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Gathe J, R Diaz R, Fätkenheuer G, et al. Phase 3 trials of vicriviroc in treatment-experienced subjects demonstrate safety but not significantly superior efficacy over potent background regimens alone. Abstract 54LB, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Giguel F, Beebe L, Migone TS, Kuritzkes D. The anti-CCR5 mAb004 inhibits hiv-1 replication synergistically in combination with other antiretroviral agents but does not select for resistance during in vitro passage. Abstract 505, 13th CROI 2006, Denver.
- Hoffmann C. The epidemiology of HIV coreceptor tropism. *Eur J Med Res* 2007;12:385-90.
- Jacobson J, Thompson M, Fischl M, et al. Phase 2a study of PRO 140 in HIV-infected adults. Abstract HG-1220, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Jacobson JM, Lalezari JP, Thompson MA, et al. Phase 2a study of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140 administered intravenously to HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:4137-42.
- Jacobson JM, Saag MS, Thompson MA, et al. Antiviral activity of single-dose PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody, in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2008, 198:1345-52.
- Jacobson JM, Thompson MA, Lalezari JP, et al. Anti-HIV-1 activity of weekly or biweekly treatment with subcutaneous PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody. *J Infect Dis* 2010, 201:1481-7.
- Jenkinson S, Thomson M, McCoy D, et al. Blockade of X4-tropic HIV-1 cellular entry by GSK812397, a potent noncompetitive CXCR4 receptor antagonist. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:817-24.
- Kean LS, Sen S, Onabajo O, et al. Significant mobilization of both conventional and regulatory T cells with AMD3100. *Blood* 2011, 118:6580-90.
- Lalezari J, Gathe J, Brinson C, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of TBR-652, a CCR5/CCR2 Antagonist, in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced, CCR5 Antagonist-Naïve Subjects. *J AIDS* 2011, 57:118-25. Feb 11. [Epub ahead of print]
- Lalezari J, Yadavalli GK, Para M, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of HGS004, a novel fully human IgG4 monoclonal antibody against CCR5, in HIV-1-infected patients. *J Infect Dis* 2008, 197:721-7.
- Latinovic O, Le N, Reitz M, et al. Synergistic inhibition of R5 HIV-1 by maraviroc and CCR5 antibody HGS004 in primary cells: implications for treatment and prevention. *AIDS* 2011, 25:1232-5.
- Latinovic O, Reitz M, Le NM, Foulke JS, et al. CCR5 antibodies HGS004 and HGS101 preferentially inhibit drug-bound CCR5 infection and restore drug sensitivity of Maraviroc-resistant HIV-1 in primary cells. *Virology* 2011, 411:32-40.
- Manak MM, Moshkoff DA, Nguyen LT, et al. Anti-HIV-1 activity of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant and synergistic interactions with other antiretrovirals. *AIDS* 2010, 24:2789-96.
- Marier JF, Trinh M, Pheng LH, Pallega SM, Martin DE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TBR-652, a Novel CCR5 Antagonist, in HIV-1-Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced and CCR5 Antagonist-Naïve Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]
- Martin D, Beliveau M, Marier JF, et al. Pharmacokinetics of Cenicriviroc following 100- or 200-mg Once-daily Dosing with Open-label Emtricitabine/Tenofovir in HIV 1+ Subjects Enrolled in a Phase 2b Study. Abstract 600, 19th CROI 2012, Seattle.
- Moncunill G, Armand-Ugon M, Clotet I, et al. Anti-HIV Activity and Resistance Profile of the CXCR4 Antagonist POL3026. *Mol Pharmacol* 2008.
- Moyle G, DeJesus E, Boffito M, et al. CXCR4 antagonism: proof of activity with AMD 11070. Abstract 511, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Murakami T, Kumakura S, Yamazaki T, et al. The novel CXCR4 antagonist KRH-3955 is an orally bioavailable and extremely potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 infection: comparative studies with AMD3100. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:2940-8.
- Murga JD, Franti M, Pevear DC, Maddon PJ, Olson WC. Potent antiviral synergy between monoclonal antibody and small-molecule CCR5 inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:3289-96.
- Nagasawa T, Tachibana K, Kishimoto T. A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. *Semin Immunol* 1998, 10:179-85.
- Olson W, Doshan H, Zhan C et al. First-in-humans trial of PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract WePe6.2C04, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
- Olson WC, Doshan H, Zhan C. Prolonged coating of CCR5 lymphocytes by PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 515, 13th CROI 2006, Denver.

- Palleja S, Cohen C, J Gathe J, et al. Safety and efficacy of TBR 652, a chemokine receptor 5 (CCR5) antagonist, in HIV 1-infected, antiretroviral (ARV) treatment-experienced, CCR5 antagonist-naïve patients. Abstract 53, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Peled A, Wald O, Burger J. Development of novel CXCR4-based therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* 2012, 21:341-53.
- Pett SL, McCarthy MC, Cooper DA, et al. A phase I study to explore the activity and safety of SCH532706, a small molecule chemokine receptor-5 antagonist in HIV type-1-infected patients. *Antivir Ther* 2009, 14:1111-5.
- Pett SL, Zaunders J, Bailey M, et al. A novel chemokine-receptor-5 (CCR5) blocker, SCH532706, has differential effects on CCR5+CD4+ and CCR5+CD8+ T cell numbers in chronic HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26:653-61.
- Ratajczak MZ, Kim C. The use of chemokine receptor agonists in stem cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther* 2012, 12:287-97.
- Saag M, Rosenkranz S, Becker S, et al. Proof of concept of ARV activity of AMD 11070 (an orally administered CXCR4 entry inhibitor): results of the first dosing cohort A studied in ACTG protocol A5210). Abstract 512, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Skerlj RT, Bridger GJ, Kaller A, et al. Discovery of Novel Small Molecule Orally Bioavailable C-X-C Chemokine Receptor 4 Antagonists That Are Potent Inhibitors of T-Tropic (X4) HIV-1 Replication. *J Med Chem*. 2010 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Steen A, Schwartz TW, Rosenkilde MM. Targeting CXCR4 in HIV Cell-Entry Inhibition. *Mini Rev Med Chem*. 2010 Jan 21. [Epub ahead of print]
- Stupple PA, Batchelor DV, Corless M, et al. An imidazopiperidine series of CCR5 antagonists for the treatment of HIV: the discovery of N-((1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-[(3-endo)-3-(5-isobutyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]propyl)acetamide (PF-232798). *J Med Chem* 2011, 54:67-77.
- Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, et al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature* 1998, 393:591-4.
- Tanaka Y, Okuma K, Tanaka R, et al. Development of novel orally bioavailable CXCR4 antagonist, KRH-3955 and KRH-3140: binding specificity, pharmacokinetics and anti-HIV activity in vivo and in vitro. Abstract 49 LB, 13th CROI 2006, Denver.
- Tebas P, Tuluc F, Barrett JS, et al. A randomized, placebo controlled, double masked phase IB study evaluating the safety and antiviral activity of aprepitant, a neurokinin-1 receptor antagonist in HIV-1 infected adults. *PLoS One* 2011, 6:e24180.
- Tenorio AR. The monoclonal CCR5 antibody PRO-140: the promise of once-weekly HIV therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011, 8:1-3.
- Thakkar N, Pirrone V, Passic S, et al. Persistent interactions between the biguanide-based compound NB325 and CXCR4 result in prolonged inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar 15. [Epub ahead of print]
- Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. *J Virol* 2001, 75:579-88. Original-Artikel: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid=11134270>
- Tsibris AM, Paredes R, Chadburn A, et al. Lymphoma diagnosis and plasma Epstein-Barr virus load during virciviroc therapy: results of the AIDS Clinical Trials Group A5211. *Clin Infect Dis* 2009, 48:642-9.
- Wang X, Douglas SD, Lai JP, Tuluc F, Tebas P, Ho WZ. Neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant) inhibits drug-resistant HIV-1 infection of macrophages in vitro. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007;2:42-8.
- Wong R, Bodard V, Metz M, et al. Understanding the interactions between CXCR4 and AMD 11070, a first-in-class small-molecule antagonist of the HIV coreceptor. Abstract 495, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393:595-599.

Neue Fusions-Inhibitoren

Obwohl mit T-20 der erste Entry-Inhibitor ein Fusions-Inhibitor (FI) war, ist hier wenig Neues in Sicht (Review: Berghout 2012). Die oft notwendigen subkutanen Injektionen schrecken ab. Ob „small molecule“-FIs, eine neue Gruppe oral verfügbarer FIs, wirksam sind, muss sich zeigen (Jiang 2004). Möglicherweise lässt sich die Effektivität vieler FIs durch Einfügung von Cholesterolgruppen erhöhen (Ingallinella 2009).

Sifuvirtide ist ein FI, der in China entwickelt wird. In Affen zeigte sich eine längere Halbwertszeit (39 Stunden) und eine erhöhte Affinität gegenüber gp41 als T-20 (Dai 2005). Gesunde Probanden vertrugen Sifuvirtide gut (He 2008), es gibt synergistische Effekte mit T-20 (Pan 2009). Teilweise scheinen allerdings auch Kreuzresistenzen zu bestehen (Liu 2010, Yao 2012). Dies scheint nicht für den neuen FI **Albuvirtide** zu gelten, der ebenfalls in China entwickelt wird (Chong 2012).

SP01A von Samaritan Pharmaceuticals wirkt anders als alle anderen Hemmer des HIV-Eintritts und ist vor allem deswegen von Interesse. Als Procainhydrochlorid reduziert SP01A die Expression des Schlüsselenzyms HMG-CoA-Reduktase, entzieht der Zellmembran Cholesterol und scheint so nicht nur in vitro die Fusion von Virus und Zelle zu hemmen. Die Wirksamkeit dieser Substanz, die seit Jahren immer wieder bei HIV-Patienten untersucht wurde, konnte bislang in drei Phase-II-Studien gezeigt werden. Sie ist allerdings mäßig, in der höchsten Dosis von 800 mg zeigten lediglich 50 % der Patienten einen Viruslastabfall. Nach 10 Tagen Monotherapie fiel die Viruslast um 0,4, nach 28 Tagen um 0,5 Logstufen. Publiziert wurde dies im Juli 2007 auf Websites der Firma (www.samaritanpharma.com).

TRI-999 und **TRI-1144** sind zwei neue Zweit-Generations-FIs, die von Trimeris in Zusammenarbeit mit Roche entwickelt werden (Delmedico 2006). Potenz und Pharmakokinetik dieser Peptide sollen gegenüber T-20 nach Untersuchungen an Affen deutlich verbessert sein. Zwar ist die Gabe via Injektionen weiterhin notwendig, möglicherweise aber nur einmal pro Woche. Daten zu Untersuchungen am Menschen liegen bislang nicht vor, es soll wohl mit TRI-1144 weiter gehen.

Virip blockiert den Eintritt von HIV-1 in die Zelle, indem es mit dem gp41 Fusionspeptid interagiert. Es wird auch als Anchor- (Verankerungs) Inhibitor bezeichnet. Forscher aus Ulm entdeckten das Peptid in Hämofiltrat, also jener Flüssigkeit, die aus dem Blut von Dialysepatienten filtriert wird, um es durch eine Elektrolytlösung zu ersetzen. Somit ist Virip ein „natürlicher“ Entry-Inhibitor, dessen antiretrovirale Aktivität sich durch leichte Modifikationen bzw. Austausch einiger weniger Aminosäuren noch deutlich steigern ließ (Munch 2007). Mehrere solcher Virip-Derivate werden erforscht, darunter **Virip-576** und -353. In einer ersten Studie bei HIV-Patienten führten Dauerinfusionen mit Virip-576 in der höchsten Dosis zu einem Abfall von etwa einer Logstufe nach 10 Tagen (Forssmann 2010). Die Verträglichkeit war gut, jetzt wird eine subkutane Applikation evaluiert. Allerdings wurden auch schon Resistenzmechanismen bekannt (González-Ortega 2011).

Aus den Augen, aus dem Sinn: Gestoppte Entry-Inhibitoren

- AMD 3100 (CXCR4A) von AnorMed, Kardiotoxizität
- Aplaviroc/GW873140/AK602 (CCR5A) von GSK, Hepatotoxizität
- BMS-806, BMS-488043 (Attachment-Inhibitor), schlechte Pharmakokinetik
- FP-21399 (FI) von Lexigen bzw. Merck, wohl zu schwach
- INCB9471 – Incyte verfolgt andere Interessen
- Pro-542 (Attachment-Inhibitor) von Progenics, konzentriert sich auf Pro-140
- SCH-C/Ancriviroc (CCR5A) von Schering-Plough, Herzrhythmusstörungen
- T-1249 und T-649 (FIs) von Roche/Trimeris, mangelnde Erfolgsaussicht
- TAK-779, TAK-220 (CCR5A) von Takeda, ersetzt durch TAK-652

Literatur zu neuen Fusions-Inhibitoren

- Berkhout B, Eggink D, Sanders RW. Is there a future for antiviral fusion inhibitors? *Curr Opin Virol* 2012, 2:50-9.
- Chong H, Yao X, Zhang C, et al. Biophysical Property and Broad Anti-HIV Activity of Albuvirtide, a 3-Maleimidopropionic Acid-Modified Peptide Fusion Inhibitor. *PLoS One* 2012, 7:e32599.
- Dai SJ, Dou GF, Qiang XH, et al. Pharmacokinetics of sifuvirtide, a novel anti-HIV-1 peptide, in monkeys and its inhibitory concentration in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2005, 26:1274-80.
- Delmedico M, Bray B, Cammack N, et al. Next generation HIV peptide fusion inhibitor candidates achieve potent, durable suppression of virus replication in vitro and improved pharmacokinetic properties. Abstract 48, 13th CROI 2006, Denver.
- Forssmann WG, The YH, Stoll M, et al. Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide. *Sci Transl Med* 2010, 2:63re3.
- Gonzalez E, Ballana E, Clotet B, Esté JA. Development of resistance to VIR-353 with cross-resistance to the natural HIV-1 entry virus inhibitory peptide (VIRIP). *AIDS* 2011, 25:1557-83.
- González-Ortega E, Ballana E, Badia R, Clotet B, Esté JA. Compensatory mutations rescue the virus replicative capacity of VIRIP-resistant HIV-1. *Antiviral Res* 2011, 92:479-83.
- He Y, Xiao Y, Song H, et al. Design and evaluation of sifuvirtide, a novel HIV-1 fusion inhibitor. *J Biol Chem* 2008, 283:11126-34.
- Ingallinella P, Bianchi E, Ladwa NA, et al. Addition of a cholesterol group to an HIV-1 peptide fusion inhibitor dramatically increases its antiviral potency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Mar 18.
- Jiang S, Lu H, Liu S, Zhao Q, He Y, Debnath AK. N-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:4349-59.
- Liu Z, Shan M, Li L, et al. In vitro selection and characterization of HIV-1 variants with increased resistance to sifuvirtide, a novel HIV-1 fusion inhibitor. *J Biol Chem* 2011, 286:3277-87.
- Munch J, Standker L, Adermann K, et al. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. *Cell* 2007;129:263-75.
- Pan C, Lu H, Qi Z, Jiang S. Synergistic efficacy of combination of enfuvirtide and sifuvirtide, the first- and next-generation HIV-fusion inhibitors. *AIDS*. 2009 Feb 24.
- Yao X, Chong H, Zhang C, et al. Broad antiviral activity and crystal structure of HIV-1 fusion inhibitor sifuvirtide. *J Biol Chem* 2012, 287:6788-96.

Neue Integrase-Inhibitoren

Die durch das HIV-Enzym Integrase vermittelte Integration der viralen DNA in die Wirts-DNA ist ein entscheidender Schritt im Replikationszyklus von HIV. Mit Raltegravir wurde 2007 der erste Integrase-Inhibitor für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (siehe vorheriges Kapitel). Angesichts dieses großen Erfolgs fokussiert sich die klinische Forschung derzeit auf diese Wirkstoffklasse. Elvitegravir und Dolutegravir sind bereits in Phase III-Studien. Wesentliches Problem scheint derzeit eine klassenübergreifende Kreuzresistenz zu sein, so dass es notwendig sein wird, neue Integrasehemmer zu finden, die anders mit dem Enzym interagieren als Raltegravir – „Me-too-Integrasehemmer“, die sich in Wirkungsweise und Pharmakokinetik nur marginal unterscheiden, sind nicht gefragt (Serrao 2009).

Dolutegravir (GSK-1349572 oder DTG) ist ein neuer Integrasehemmer, der aus der Kooperation von Shinogi und GSK hervorgegangen ist und inzwischen von ViiV Healthcare entwickelt wird. Als Integrasehemmer der zweiten Generation wurde einiges verbessert – darunter vor allem Pharmakokinetik (einmal tägliche, ungeboosterte Gabe möglich, unabhängig von Nahrungsaufnahme) und ein günstiges Resistenzprofil. In einer Phase IIa-Studie an 35 Patienten zeigte sich unter 10 Tagen Monotherapie ein Abfall von bis zu 2,5 Logstufen unter 50 mg, 7/10 Patienten mit 50 mg erreichten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Min 2011).

In SPRING-1, einer Phase IIb-Studie, erhielten 205 therapienaive Patienten verschiedene Dosen Dolutegravir (10, 25, oder 50 mg) oder Efavirenz, kombiniert mit jeweils 2 NRTIs. Nach 96 Wochen waren 79–88 % unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 72 % unter Efavirenz (Stellbrink 2012). Die Verträglichkeit war exzellent und besser als unter Efavirenz, es wurden lediglich leichte Kreatinin-Erhöhungen beobachtet, die aber wohl nicht signifikant sind und auf der Hemmung eines renalen

Transportersystems beruhen. Bei Therapieversagen zeigten sich bislang keine Resistenz-Mutationen (van Lunzen 2012).

Die Resistenzbarriere ist möglicherweise höher als bei anderen Integrasehemmern, was wohl auch an der langen Bindung an dem Integrasekomplex liegt (Hightower 2011). Kreuzresistenzen scheinen nicht komplett zu sein (Kobayashi 2011). Eine spezifische Resistenz liegt wohl bei T124A, aber auch Raltegravir-typische Mutationen am Codon 148, vor allem bei weiteren Mutationen, scheinen die Wirkung zu beeinträchtigen (Canducci 2011, Garrido 2011). Vorläufige klinische Daten aus den VIKING-Studien zeigen, dass bei Raltegravir-Resistenzen höhere Dosen helfen, die Resistenzen zu überwinden. In VIKING II erreichten 13/24 Patienten mit Raltegravir-Resistenzen unter 10 Tagen Monotherapie mit jeweils 100 mg Dolutegravir eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. Dies waren mehr Patienten als in VIKING I, in der 50 mg verwendet worden waren (Eron 2011).

Relevante Interaktionen mit geboosterten PIs bestehen nicht, allerdings reduziert Etravirin die Spiegel deutlich (Song 2011). Dies gilt auch für Antazida – sie sollten zeitlich versetzt eingenommen werden (Patel 2011). Bei Rifampicin ist eine Erhöhung der Dosis notwendig (Dooley 2012). Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme erfreulicherweise nicht beeinflusst (Song 2012).

Dolutegravir wird derzeit in der Dosis von 50 mg auch in festen Kombinationen mit ABC+3TC untersucht. Phase-III-Studien laufen. Insgesamt scheint Dolutegravir eine der wenigen Substanzen zu sein, die es in den nächsten Jahren auf den Markt schaffen könnten.

Elvitegravir (GS-9137, früher JTK-303) ist ein Integrasehemmer von Gilead, der biochemisch den Chinolon-Antibiotika ähnelt (Sato 2006). Wie Raltegravir hemmt auch Elvitegravir den Strangtransfer. Einzeldosen waren oral bioverfügbar, sicher und gut verträglich (Kawaguchi 2006). In einer Studie an 40 HIV-Patienten (therapienaiv und vorbehandelt) sank die Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie um etwa 2 Logstufen (DeJesus 2006). Bei vorbehandelten Patienten zeigte sich ein guter Effekt im Vergleich zu einem geboosterten PI (Zolopa 2010). Wesentlicher Nachteil scheint zu sein, dass Elvitegravir geboostert werden muss (Kearney 2006), doch ist dafür dann wohl die tägliche Einmalgabe möglich. Um unabhängig von dem bisherigen Monopol-Booster Ritonavir zu sein, untersucht Gilead derzeit die Kombination von Elvitegravir mit Cobicistat, einem so genannten Pharmakoenhancer (PKE), der Ritonavir überflüssig machen soll.

Die sogenannte QUAD-Pille, einer Kombination aus den vier Gilead-Substanzen Tenofovir, FTC, Cobicistat und Elvitegravir in einer Tablette, zeigte in einer Phase II-Studie an therapienaiven Patienten eine gute Wirksamkeit (Cohen 2011). Aktuell laufen mehrere große Phase III-Studien zu QUAD an therapienaiven Patienten. Die bisherigen Ergebnisse sind exzellent: In 236-0102 erhielten 700 Patienten entweder QUAD oder TDF+FTC+Efavirenz (Sax 2012), in 236-0103 wurden 708 Patienten entweder mit QUAD oder TDF+FTC+Atazanavir/r behandelt (DeJesus 2012). Nach 48 Wochen waren unter QUAD 88 % (versus 84 %) bzw. 90 % (versus 87 %) unter 50 Kopien/ml. In beiden Studien fanden sich keine Unterschiede in Subgruppen (Geschlecht, Alter, CD4-Zellen, Höhe der Viruslast). Die Verträglichkeit war gut, lediglich Übelkeit (21 versus 14 %) war etwas häufiger unter Elvitegravir, dafür traten seltener Schwindel (7 versus 24 %) und Dyslipidämien auf.

Eine weitere große, doppelblind randomisierte Phase-III-Studie bei über 700 vorbehandelten Patienten mit Resistenzen zeigte vergleichbare Effekte durch Elvitegravir wie unter Raltegravir (Molina 2012).

Auch bei Elvitegravir lassen sich *in vitro* Resistenzmutationen selektionieren, es scheint ebenfalls mindestens zwei Resistenzpfade zu geben, und zwar über T66I oder

E92Q (Shimura 2008). Vor allem E92Q bedingt eine hohe Resistenz (36-fach). Bei Y143, einer Raltegravir-Resistenz, scheint noch eine Wirkung zu bestehen (Métifiot 2011). Größtenteils überlappen sich jedoch die Resistenzen von Elvitegravir und Raltegravir, klassenübergreifende Kreuzresistenzen sind also wahrscheinlich (Garrido 2012). Eine kleine Studie, in der Patienten von Elvitegravir auf Raltegravir wechselten, zeigte kein virologisches Ansprechen (DeJesus 2007).

Relevante Interaktionen mit Elvitegravir bestehen kaum, zumindest nicht mit NRTIs, Darunavir, Tipranavir, Fosamprenavir oder Etravirin. Bei Lopinavir/r und Atazanavir/r sind allerdings evtl. Dosisanpassungen notwendig, die Dosis von Maraviroc muss halbiert werden (Ramanathan 2011).

GSK-744 ist wohl „nur“ ein Backup für Dolutegravir, aber nicht minder effektiv. In einer ersten doppelblind-randomisierten Studie an 48 Probanden war die Substanz über 14 Tage gut verträglich – unter den 13 HIV-Patienten sank die Viruslast im Median um 2,6 Logstufen (Min 2009).

MK-2048 – ist ein Integrasehemmer der 2. Generation von MSD, mit dem wohl nur begrenzte Kreuzresistenzen zu Raltegravir bestehen (Goethals 2010, Bar-Magen 2011, Van Weesenbeek 2011). Es soll wohl auch als PrEP untersucht werden.

Aus den Augen, aus dem Sinn: Zuletzt gestoppte Integrase-Inhibitoren

- BMS-707035, wohl kein Vorteil gegenüber Raltegravir erkennbar
- GSK-364735 (GSK), Lebertoxizität in Affen, 2007 in Phase IIa gestoppt
- L-870810 (Merck), Lebertoxizität in Hunden
- S-1360 (Shionogi/GSK), wohl zu toxisch, in 2005 gestoppt

Literatur zu neuen Integrase-Inhibitoren

Bar-Magen T, Sloan RD, Donahue DA, et al. Identification of novel mutations responsible for resistance to MK-2048, a second-generation HIV-1 integrase inhibitor. *J Virol* 2010, 84:9210-6.

Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis* 2011, 204:1811-5.

Cohen C, Elion R, Ruane P, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:F7-12.

DeJesus E, Berger D, Markowitz M, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *J AIDS* 2006, 43:1-5.

DeJesus E, Cohen C, Elion R, et al. First report of raltegravir (RAL, MK-0158) use after virologic rebound on elvitegravir (EVT, GS 9137). Abstract TUPEB032, 4th IAS 2007, Sydney.

DeJesus E, Rockstroh J, Henry K, et al. Week 48 Results of an Ongoing Global Phase 3 Study Comparing Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate with Atazanavir/ritonavir-boosted plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment naïve HIV-1+ Subjects Showing Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic. Abstract 627, 19th CROI 2012, Seattle.

Dooley K, Purdy E, Sayre P, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Given Twice Daily with Rifampin: Results of a Phase I Study among Healthy Subjects. Abstract 148, 19th CROI 2012, Seattle.

Eron J, Kumar P, Lazzarin A, et al. DTG in subjects with HIV exhibiting RAL resistance: functional monotherapy results of VIKING study cohort II. Abstract 151LB, 18th CROI 2011, Boston.

Garrido C, Soriano V, Geretti AM, et al. Resistance associated mutations to dolutegravir (S/GSK1349572) in HIV-infected patients – Impact of HIV subtypes and prior raltegravir experience. *Antiviral Res* 2011, 90:164-167.

Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26. [Epub ahead of print]

German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmaco-enhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. *J AIDS* 2010, 55:323-9.

Goethals O, Vos A, Van Ginderen M, et al. Primary mutations selected in vitro with raltegravir confer large fold changes in susceptibility to first-generation integrase inhibitors, but minor fold changes to inhibitors with second-generation resistance profiles. *Virology* 2010, 402:338-46.

Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:4552-9.

Kawaguchi I, Ishikawa T, Ishibashi M, Irie S, Kakee A. Safety and pharmacokinetics of single oral dose of JTK-303/GS 9137, a novel HIV integrase inhibitor, in HIV healthy volunteers. Abstract 580, 13th CROI 2006, Denver.

- Kearney B, Mathias A, Zhong L, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of GS-9137 an HIV integrase inhibitor in treatment-naïve and experienced patients. Abstract 73, 7th Int Workshop Clin Pharm HIV Therapy 2006, Lisbon, Portugal.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:813-21.
- Kodama E, Shimura K, Sakagami Y, et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of a novel HIV integrase inhibitor JTK-303/GS-9137. Abstract H-254, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Métifiot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. *AIDS* 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]
- Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011, 25:1737-45.
- Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:27-35.
- Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011 Apr 28. [Epub ahead of print]
- Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet* 2011, 50:229-44.
- Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem* 2006, 49:1506-8.
- Sax P, DeJesus E, Mills A, et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Has Non-inferior Efficacy and Favorable Safety Compared to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve HIV-1+ Subjects. Abstract 101, 19th CROI 2012, Seattle.
- Serrao E, Odde S, Ramkumar K, Neamati N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of „me-too“ HIV-1 integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2009 Mar 5;6:25.
- Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol* 2008;82:764-74.
- Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of the Next-Generation HIV Integrase Inhibitor, S/GSK1349572. *Br J Clin Pharmacol* . 2011 2011, 72:103-8Feb 22. [Epub ahead of print]
- Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56:1627-9.
- Song I, Borland J, Min S, et al. The effect of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:3517-21.May 9. [Epub ahead of print]
- Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in Combination Therapy Exhibits Rapid and Sustained Antiviral Response in ARV-naïve Adults: 96-Week Results from SPRING-1 (ING112276). Abstract 102LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:111-8.
- Van Wesenbeeck L, Rondelez E, Feyaerts M, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:321-5.
- Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, et al. Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. *J Infect Dis* 2010, 201:814-22.

Neue Maturations-Inhibitoren

Maturations-Inhibitoren („Reifungshemmer“) hemmen die HIV-Replikation in einer späten Phase des Vermehrungszyklus, nämlich bei der Knospung neuer Virionen (Review: Salzwedel 2007). Wie bei den Integrasehemmern konnte erstmals 2005 in vivo eine antivirale Wirkung gezeigt werden. Maturations-Inhibitoren sind damit zweifellos eine interessante neue Substanzklasse. Ob es jemals eine Substanz in die Klinik schaffen wird, bleibt derzeit jedoch unklar – während der Entwicklung von Bevirimat, der Pioniersubstanz, sind viele Probleme offensichtlich geworden.

Bevirimat (MPC 4326, früher auch PA-457) ist ein Derivat der Betulinsäure, die als Triterpencarbonsäure aus Birkenrinde isolierbar ist. Bevirimat, inzwischen von Panacos an Myriad Pharmaceuticals verkauft, hemmt die Knospung bzw. Reifung

neuer Virionen (Li 2003). Gehemmt wird die Umwandlung des Kapsid-Precursor-Proteins p25 in das reife Kapsid-Protein p24, wodurch nicht-infektiöse Viren entstehen. Die lange Halbwertszeit erlaubt die eine einmal tägliche Gabe (Martin 2007, Smith 2007). Bislang wurde Bevirimat, das inzwischen bei über 650 Probanden und Patienten getestet wurde, gut vertragen. Dies gilt auch für die Kombination mit Atazanavir, bei dem Interaktionen befürchtet worden waren (Martin 2008). Interaktionen scheinen dagegen mit Darunavir (Spiegel von Bevirimat sinken), aber auch mit Raltegravir (Raltegravir-Spiegel steigen) zu bestehen (Beelen 2010).

Im Herbst 2005 wurde eine erste plazebokontrollierte IIA-Studie publiziert, in der Patienten 10 Tage Bevirimat oral erhalten hatten (Beatty 2005). Unter 200 mg sank die Viruslast im Median um 1,03 Logstufen, unter 100 mg noch um 0,48 Logstufen. Allerdings waren bei einigen Patienten keinerlei Effekte auf die Viruslast nachweisbar, was wohl auf „natürliche“ Polymorphismen im Gag-Gen zurückzuführen ist (van Baelen 2009, Lu 2011). Patienten mit Viren, die vor Therapiebeginn keine Gag-Polymorphismen (Mutationen) an den Positionen Q369, V370, oder T371 zeigten, sprechen besser auf Bevirimat an. In einer neueren Monotherapie-Studie mit höheren Dosen bei 32 Patienten zeigte sich nach 14 Tagen mit 200 oder 300 mg ein Abfall der Viruslast um 0,54 bzw. 0,7 Logstufen. Ohne Polymorphismen lag der Effekt oberhalb einer Logstufe, mit Polymorphismen nur bei 0,2 log (Bloch 2009). Ohne diese Gag-Polymorphismen scheinen insgesamt nur etwa 50–70 % der Patienten zu sein. Es bestehen offenbar keine Unterschiede zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten, auch gibt es wohl keine Abhängigkeit vom Grad der Immunschwäche (Margot 2009, Knapp 2009, Seclén 2010). Allerdings scheint es einen engen Zusammenhang mit PI-Resistenzen zu geben (Verheyen 2010, Fun 2011).

Klar geworden ist also, dass wohl vor einer Therapie mit Bevirimat und evtl. auch anderen Maturations-Inhibitoren ein Test auf diese Gag-Polymorphismen notwendig sein wird – analog zum Tropismus-Test bei CCR5-Antagonisten. Die Firma Myriad erklärte im Juni 2010, die Entwicklung von Bevirimat nicht weiter zu verfolgen – es ist damit unklar, ob und wie es weiter geht.

PA1050040 ist Bevirimat wohl relativ ähnlich, wirkt auf die gleiche Weise, ist aber wohl auch gegen Bevirimat-resistente Viren (mit L363M) wirksam. Die PK-Daten scheinen besser zu sein, das Interaktionspotential geringer. Eine Phase I-Studie hat laut Panacos begonnen (Kilgore 2007).

UK-201844 ist ein Maturations-Inhibitor von Pfizer. Er wurde entdeckt, nachdem man mehr als eine Million (!) Substanzen gescreent hatte (Blair 2007). Der Wirkmechanismus scheint in einer Interaktion mit der gp160-Prozessierung zu liegen, die zur Produktion nicht-infektiöser Viren führt.

BIT-225 von der australischen Firma Biotron ist ein spezifischer Inhibitor der HIV-Replikation in Makrophagen, nicht aber in T-Zellen (Khoury 2007). Er wirkt über einen ganz eigenen Mechanismus als Vpu-Ionenkanal-Inhibitor und hemmt die Freisetzung viraler Partikel aus Makrophagen. BIT-225 könnte bei der Eradikation aus latenten Zellreservoirs, zu denen Monozyten/Makrophagen bekanntlich zählen, eine Rolle spielen. Laut Biotron wurde im September 2007 eine Phase-I-Studie erfolgreich abgeschlossen, bei der bei 40 gesunden Probanden unter Dosen von 35–400 mg keine relevante Toxizität und akzeptable PK-Daten beobachtet wurden.

MPC-9055 ist wie Bevirimat ein Maturations-Inhibitor der US-Firma Myriad Pharmaceuticals aus Salt Lake City. Bei 55 gesunden Probanden zeigte sich eine gute Verträglichkeit und eine akzeptable Pharmakokinetik (Beelen 2009). Nach dem Ende von Bevirimat wird es wohl auch mit MPC-9055 nicht weiter gehen.

Literatur zu Maturations-Inhibitoren

- Beatty G, Jacobson J, Lalezari J, et al. Safety and Antiviral Activity of PA-457, the First-In-Class Maturation Inhibitor, in a 10-Day Monotherapy Study in HIV-1 Infected Patients. Abstract Abstract H-416D, 45th ICAAC 2005, Washington.
- Beelen A, Balch A, Swabb E. MPC-4326 drug-drug interaction profile. Abstract 615, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Beelen A, Otto J, Fidler M, et al. Phase 1, single ascending oral dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel HIV-1 maturation inhibitor in HIV- healthy volunteers. Abstract 570, 16th CROI 2009, Montréal.
- Blair W, Cao J, Jackson L, et al. Identification and characterization of UK-201844, a novel inhibitor that interferes with human immunodeficiency virus type 1 gp160 processing. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:3554-61.
- Bloch M, Bodsworth N, Fidler M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of MPC-4326 (bevrimat dimeglumine) 200mg BID and 300mg BID monotherapy administered for 14 days in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1230, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Fun A, van Maarseveen NM, Pokorná J, et al. HIV-1 protease inhibitor mutations affect the development of HIV-1 resistance to the maturation inhibitor bevirimat. *Retrovirology* 2011, 8:70.
- Khoury G, Ewart G, Luscombe C, et al. The antiretroviral efficacy of a novel compound BIT225: inhibition of HIV-1 release from human macrophage reservoirs. Abstract MOPDX06, 4th IAS 2007, Sydney.
- Kilgore N, Reddick M, Zuiderhof M, et al. Characterization of PA1050040, a second generation HIV-1 maturation inhibitor. Abstract MOPDX05, 4th IAS 2007, Sydney
- Knapp D, Huang S, Harrigan R. Stable prevalence of bevirimat-related HIV gag polymorphisms both before and after HAART exposure. Abstract 636, 16th CROI 2009, Montréal.
- Lalezari J, Richmond G, Thompson M, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel 100 mg tablet formulation of MPC-4326 in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1309/42, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100:13555-60.
- Lu W, Salzwedel K, Wang D, Chakravarty S, Freed EO, Wild CT, Li F.A Single Polymorphism in HIV-1 Subtype C SP1 is Sufficient to Confer Natural Resistance to the Maturation Inhibitor, Bevirimat. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]
- Margot N, Gibbs C, Miller M. Phenotypic susceptibility to bevirimat among HIV-infected patient isolates without prior exposure to bevirimat. Abstract 637, 16th CROI 2009, Montréal.
- Martin DE, Blum R, Wilton J, et al. Safety and pharmacokinetics of Bevirimat (PA-457), a novel inhibitor of human immunodeficiency virus maturation, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3063-6.
- Martin DE, Galbraith H, Schettler J, Ellis C, Doto J. Pharmacokinetic properties and tolerability of bevirimat and atazanavir in healthy volunteers: an open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2008, 30:1794-805.
- Salzwedel K, Martin DE, Sakalian M. Maturation inhibitors: a new therapeutic class targets the virus structure. *AIDS Rev* 2007;9:162-72.
- Seclén E, González Mdel M, Corral A, et al. High prevalence of natural polymorphisms in Gag (CA-SP1) associated with reduced response to Bevirimat, an HIV-1 maturation inhibitor. *AIDS* 2010, 24:467-9.
- Smith PF, Ogundele A, Forrest A, et al. Phase I and II study of the safety, virologic effect, and PKs/pharmacodynamics of single-dose 3-o-(3,3-dimethylsuccinyl)betulinic acid (bevrimat) against HIV infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3574-81.
- Van Baelen K, Salzwedel K, Rondelez E, et al. HIV-1 Susceptibility to the Maturation Inhibitor Bevirimat Is Modulated by Baseline Polymorphisms in Gag SP1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb 17.
- Verheyen J, Verhofstede C, Knops E, et al. High prevalence of bevirimat resistance mutations in protease inhibitor-resistant HIV isolates. *AIDS* 2010, 24:669-73.

Immuntherapien

Neben der „herkömmlichen“ antiretroviralen Therapie werden auch immunomodulatorische Therapiestrategien erprobt. Obwohl sie immer wieder als Alternative bzw. Ergänzung diskutiert werden: den Beweis eines klaren klinischen Benefits sind bislang noch alle Therapien schuldig geblieben. Das jüngste Beispiel ist das Scheitern der beiden großen IL-2-Studien (siehe unten). Einige Ansätze sollen dennoch im Folgenden in alphabetischer Reihenfolge kurz angerissen werden.

Cyclosporin A (Sandimmun®) – je weniger das Immunsystem aktiviert ist, desto weniger Substrat bzw. Replikationsmöglichkeiten gibt es für HIV – ein verlockender theoretischer Ansatz. Cyclosporin, das sonst zur Prophylaxe von Organtransplantat-Abstoßungen eingesetzt wird, könnte solch ein Inaktivator des Immunsystems sein (Rizzardì 2002). In klinischen Studien enttäuschte Cyclosporin A allerdings: es hat

weder Einfluss auf CD4/CD8-Zellzahlen noch auf die Expression von Aktivierungsmarkern (Calabrese 2002, Lederman 2006). Dies gilt nicht nur für chronisch, sondern auch für akut infizierte Patienten (Miro 2009, Markowitz 2010). Cyclosporin A hat daher für HIV-Patienten wohl keine Zukunft.

G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) gibt es u.a. als Filgrastim (Neupogen®), Lenograstim (Granocyte®) und neuerdings auch als (kostengünstigere) Biosimilars. Es ist u.a. zugelassen für andauernde Neutropenien bei fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verhinderung bakterieller Infektionen. In einer randomisierten Studie an 258 HIV-Patienten mit CD4-Zellen unter 200/μl lag die Rate schwerer Neutropenien nach 24 Wochen bei 2 % versus 22 % in der Kontrollgruppe (Kuritzkes 1998). Die Inzidenz bakterieller Infektionen sank um 31 %, die Zahl der Krankenhaustage um 45%. Viruslast war nicht erkennbar. Bei Patienten mit CMV-Retinitis wurde sogar ein Überlebensvorteil durch G-CSF gezeigt (Davidson 2002). Obwohl schwere Neutropenien durch ART selten geworden sind, kann G-CSF heute insbesondere bei Chemotherapie, Interferon oder anderen myelosuppressiven Medikamenten wie Valganciclovir sinnvoll sein.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) gibt es als Molgramostim (Leucomax®) oder Sargramostim (Prokine®). In drei doppelblind randomisierten Studien zeigte sich ein leichter Abfall der HI-Viruslast (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000), in einer Studie an Patienten mit unkontrollierter Infektion allerdings ein leichter Anstieg (Jacobson 2003). Während Therapiepausen scheint durch GM-CSF ein übermäßiger CD4-Zellabfall verhindert werden zu können (Fagard 2003). GM-CSF kann jedoch angesichts der Kosten und Nebenwirkungen außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden – in Europa gibt es ohnehin keine Zulassung für GM-CSF.

Hydroxyurea (HU, Litalir®) ist ein altes Chemotherapeutikum, das noch heute bei chronischen myeloproliferativen Erkrankungen eingesetzt wird. Es hemmt die DNA-Synthese über die Ribonukleotid-Reduktase und führt zu einem intrazellulären Mangel an Deoxynukleosid-Triphosphaten. Schon 1994 wurden synergistische Effekte mit DDI auf die HIV-Replikation gezeigt (Lori 1994). 1998 sorgte dann eine plazebokontrollierte Schweizer Studie an 144 Patienten für Aufsehen: Nach 12 Wochen hatten unter HU 54 % versus 28 % im Plazeboarm eine Viruslast unter 200 Kopien/ml erreicht (Rutschmann 1998). Regelrecht in Mode kam HU schließlich mit dem Fall des „Berlin-Patienten“ – jenem Patienten, der in der akuten Infektion neben Indinavir+DDI auch HU einnahm und später auch ohne ART keine messbare Plasmavirämie hatte (Liszewicz 1999). Lag es an Hydroxyurea? Viele Ärzte fingen an, HU zu verschreiben. Manch einer träumte von einer billigen Option in Kombination mit DDI für Afrika. Die Hoffnungen schwanden freilich schnell. Vor allem die Kombination mit DDI+D4T erwies sich als problematisch. Schwere Polyneuropathien (Moore 2000) und tödliche Pankreatitiden (Havlir 2001, Morre 2001) sorgten für Ernüchterung. Drei kontrollierte Studien zeigten außer Toxizität keinerlei positiven Effekt (Blanckenberg 2004, Stebbing 2004, Swindells 2005). Auch in der randomisierten Studie zur Primärinfektion blieb es ohne Wirkung – der Berlin-Patient ließ sich nicht „reproduzieren“ (Zala 2002). Fazit: Ein Argument für die weitere Erforschung oder gar Einsatz von Hydroxyurea ist nicht mehr zu erkennen.

Interferone haben einen antiretroviralen Effekt (Mildvan 1996), er liegt unter 3 Mio. IE täglich oder auch unter pegyliertem Interferon wöchentlich bei etwa 0,5–1 Logstufen (Haas 2000, Hatzakis 2001, Asmuth 2010). Wir haben Patienten gesehen, die unter einer HCV-Therapie mit Interferon auch mit der HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze lagen – und zwar ohne ART! Weil Interferone jedoch subkutan

gespritzt werden müssen und nicht unerhebliche Nebenwirkungen haben, sind sie in der HIV-Therapie lange nicht weiter verfolgt worden. Jüngst scheinen sie ein Comeback zu erleben, weil sie als Immunmodulatoren – auch im Rahmen von Eradikationsansätzen – möglicherweise doch noch einmal wichtig werden könnten (Papasavvas 2012, Mexas 2012). In einer Studie blieben von 20 Patienten, die überlappend pegyliertes Interferon erhielten und ihre ART absetzten, nach 12 Wochen unter IFN-Monotherapie immerhin noch 9 unter 400 Kopien/ml (Azzoni 2012).

Interleukin-2 (IL-2, Aldesleukin, Proleukin®) ist ein Zytokin, das von aktivierten T-Zellen produziert wird und die Proliferation und Zytokinproduktion von T-, B- und NK-Zellen anregt. Zugelassen ist es in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Interleukin-2 wird subkutan appliziert; der wohl wichtigste Effekt sind dauerhafte CD4- und CD8-Zellanstiege. Anfangs steigen meist Memory-Zellen, gefolgt von naiven T-Zellen (Chun 1999, Carcelain 2003). Der Effekt von IL-2 beruht wohl vor allem auf einem reduzierten T-Zell-Turnover bzw. Zelltod (Kovacs 2005, Sereti 2005, Vento 2006).

Die Frage, ob die IL-2 bedingten CD4-Zellanstiege einen klinischen Benefit haben, wurde in 2009 mit ESPRIT und SILCAAT beantwortet, zwei großen, randomisierten und über Jahre angelegten Studien (Abrams 2009). In ESPRIT hatten insgesamt 4.131 Patienten mit mehr als 300 CD4-Zellen/ μ l zusätzlich zu einer ART entweder IL-2 oder nicht erhalten. In SILCAAT wurden bei ähnlichem Design insgesamt 1.695 Patienten mit 50–299 CD4-Zellen/ μ l aufgenommen. Die präsentierten Resultate waren enttäuschend: Obwohl in beiden Studien ein lang anhaltender Effekt auf die CD4-Zellen durch IL-2 zu beobachten war (in ESPRIT im Schnitt 160, in SILCAAT 59 CD4-Zellen/ μ l mehr) schlug sich dies nicht in einem klinischen Benefit nieder. Patienten unter IL-2 hatten trotz der besseren CD4-Zellen nicht weniger opportunistische Infektionen. Auch die Mortalität war nicht reduziert. In ESPRIT war zudem die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse durch Interleukin-2 erhöht. Auch in einer weiteren randomisierten Studie (STALWART) wurde ähnliches beobachtet (Tavel 2011). Fazit: Nach SILCAAT und ESPRIT ist die Gabe von IL-2 als HIV-Therapie nicht mehr zu vertreten. Dies gilt auch für jene Patienten, bei denen trotz guter Virussuppression die CD4-Zellen niedrig bleiben. Es ist zu befürchten, dass man bei diesen Patienten, die ohnehin nur selten an AIDS erkranken, mit einer nebenwirkungsreichen und teuren Therapie nur Laborkosmetik betreibt.

Interleukin-7 scheint viel versprechender zu sein. Dieses Zytokin spielt eine fundamentale Rolle in der T-Zell-Homöostase und beeinflusst die Bildung und Reifung von CD4-Zellen (Review: Chahroudi 2010). In zwei Pilotstudien an 6 bzw. 16 HIV-Patienten wurden mit verschiedenen subkutanen Dosen gute CD4-Zellanstiege beobachtet. Die Verträglichkeit gut, Interleukin-2 typische Nebenwirkungen traten nicht auf (Levy 2009, Sereti 2009). Wenn sich diese Resultate bestätigen, könnte Interleukin-7 durchaus eine Option für jene Patienten werden, deren Immunrekonstitution trotz guter Virussuppression unter ART mangelhaft bleibt – man darf gespannt sein, wie es nach dem Ende von Interleukin-2 weiter geht.

Interleukin-12 stimuliert T-Lymphozyten und NK-Zellen, und die Substanz scheint in der Lage zu sein, eine Th1-vermittelte Immunantwort zu generieren. In einer randomisierten Phase-I-Studie mit 100 ng/kg 2 x/Woche wurde die Substanz zwar gut vertragen, sie hatte jedoch keinen Effekt auf Lymphozyten-subpopulationen, antigenspezifische Immunantwort oder Viruslast (Jacobson 2002). Eine Weiterentwicklung ist fraglich, dies gilt auch für **Interleukin-10** (Angel 2000) oder **Interleukin-15** (Ahmad 2005). Im Zeitalter effektiver und gut verträglicher Therapien liegt die Messlatte für experimentelle Therapien immer höher.

Kortikosteroide wurden immer wieder diskutiert. Kontrollierten Studien hielt diese Therapie bislang nicht stand. In einer plazebokontrollierten Studie mit 0,5 mg Prednison/kg über 8 Wochen zeigten sich keine Effekte hinsichtlich CD4-Zellen oder Viruslast (McComsey 2001). In ACTG 349 erhielten 24 Patienten in einem doppelblind randomisierten Design relativ hohe Dosen (40 mg) Prednison pro Tag oder nicht (Wallis 2003). Nach 8 Wochen wurde ein Trend zugunsten höherer CD4-Zellen im Prednison-Arm beobachtet, doch kein Effekt hinsichtlich Aktivierungsmarker oder Apoptose. Zwei Patienten unter Prednison entwickelten eine Hüftkopfnekrose. Spätestens nach dieser Studie sollte man sich den Einsatz von Steroiden aus „immunologischen“ Gründen gut überlegen.

Murabutide ist ein synthetisches Muramyldipeptid mit einer Vielzahl von Effekten auf das Immunsystem. So kann es die unspezifische Resistenz gegenüber Infektionen erhöhen, antiinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren induzieren und die antiviralen Effekte von Zytokinen wie IL-2 oder Interferon verstärken. Bei HIV-Patienten ist es vor allem in Frankreich als Immunmodulator eingesetzt worden, allerdings mit allenfalls mäßigem Effekt (Bahr 2003).

Mycophenol (Cellcept®) ist ein Hemmer der Inosinmonophosphat (IMP)-Dehydrogenase und wird sonst zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungen sowie bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Durch die Hemmung der Lymphozyten-Proliferation sollen Zielzellen reduziert und so die HIV-Replikation gehemmt werden. Erste Berichte scheinen einen Effekt auf die Viruslast zumindest in einigen Patienten zu belegen (Margolis 2002, Press 2002). Ob dies randomisierten Studien standhalten wird, ist wohl sehr fraglich (Sankatsing 2004, Margolis 2006).

Remune® als Prototyp einer therapeutischen Impfung erlitt schon vor Jahren Schiffbruch – ein von dem Team um den inzwischen verstorbenen Jonas Salk entwickelter Impfstoff, der aus einem seiner Hüllproteine (gp120) beraubten Virus besteht und tatsächlich eine HIV-Immunantwort induzieren kann, scheint keine klinischen Vorteile zu bringen. Eine Studie wurde im Mai 1999 vorzeitig abgebrochen. Mehr als 2.500 Patienten hatten im Mittel 89 Wochen an dieser Studie teilgenommen, die die zusätzliche Gabe von Remune® zu ART untersuchte. Neben fehlendem klinischen Benefit waren noch nicht einmal Vorteile hinsichtlich CD4-Zellen oder Viruslast nachweisbar (Kahn 2000).

THC, Cannabinoide haben keinen Effekt. Eine randomisierte Studie, in der die Patienten zu einer ART entweder Marihuana rauchten, THC-Tabletten (Dronabinol, Marinol) oder Plazebo erhielten, ergab nach drei Wochen keine Effekte auf Lymphozytensubpopulationen und -funktion (Bredt 2002). Schaden tat THC, das über das Cytochrom p450-System abgebaut wird, allerdings auch nicht, was Viruslast und Plasmaspiegel anging (Abrams 2003). Helfen könnte THC dagegen bei sensibler Polyneuropathie – eine kleine randomisierte Studie zeigte schmerzlindernde Effekte, die denen zugelassener Medikamenten entsprachen (Abrams 2007).

Literatur zu Immuntherapien

- Abrams D, Lévy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009, 361:1548-59.
- Abrams DI, Bebchuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of $>=300/\text{mm}^3$: CPCRA 059. *J AIDS* 2002; 29: 221-31.
- Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:258-66.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21.
- Ahmad A, Ahmad R, Iannello A, et al. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination. *Curr HIV Res* 2005, 3:261-70.

- Anaya JP, Sias JJ. The use of interleukin-2 in human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2005, 25:86-95.
- Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. *AIDS* 2000, 14:387-95.
- Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. *AIDS* 2000; 14:2503-8.
- Asmuth DM, Murphy RL, Rosenkranz SL, et al. Safety, tolerability, and mechanisms of antiretroviral activity of pegylated interferon Alfa-2a in HIV-1-monoinfected participants: a phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2010, 201:1686-96.
- Azzoni L, Foulkes A, Papasavvas E, et al. Pegylated Interferon-alpha2A Monotherapy Induces Durable Suppression of HIV-1 Replication and Decreased HIV DNA Integration following ART Interruption. Abstract 631, 19th CROI 2012, Seattle.
- Bahr GM, De La Tribonniere X, et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with marabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003, 51:1377-88.
- Blankenbergh DH, Wood R, Horban A, et al. Evaluation of nevirapine and/or hydroxyurea with nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *AIDS* 2004, 18:631-40.
- Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:82S-89S.
- Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *J Infect Dis* 2000, 182: 1531-5.
- Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:359-362.
- Carcelain G, Saint-Mezard P, Altes HK, et al. IL-2 therapy and thymic production of naive CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. *AIDS* 2003;17:841-50.
- Chahroudi A, Silvestri G. Interleukin-7 in HIV pathogenesis and therapy. *Eur Cytokine Netw* 2010, 21:202-7.
- Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. *Nat Med* 1999, 5:651-5.
- Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 183-9.
- Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65.
- Fagard C, Le Braz M, Gunthard H, et al. A controlled trial of GM-CSF during interruption of HAART. *AIDS* 2003, 17:1487-92.
- Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 2000, 16:183-90.
- Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naïve individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res* 2001, 21:861-9.
- Havliv DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001; 15: 1379-88.
- Jacobson JM, Lederman MM, Spritzler J, et al. GM CSF induces modest increases in plasma HIV type 1 RNA levels and cd4+ lymphocyte counts in patients with uncontrolled HIV infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 1804-14.
- Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1147-54.
- Kahn JO, Cherg DW, Mayer K, et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284:2193-202.
- Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al. Induction of prolonged survival of CD4+ T lymphocytes by intermittent IL-2 therapy in HIV-infected patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 2139-2148.
- Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS* 1998, 12:65-74.
- Lederman MM, Smeaton L, Smith KY, et al. Cyclosporin A provides no sustained immunologic benefit to persons with chronic HIV-1 infection starting suppressive antiretroviral therapy: results of ACTG 5138. *JID* 2006, 194:1677-85.
- Levy Y, Lacabartz C, Weiss L, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest* 2009, 119:997-1007.
- Liszewicz J, Foli A, Wainberg M, Lori F. Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns. *Drug Saf* 2003; 26:605-24.
- Liszewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999, 340:1683-4.
- Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science* 1994, 266:801-5.
- Margolis D, Mukherjee L, Hogg E, et al. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of b-D-2,6-diaminopurine dioxolane vs DAPD + mycophenolate mofetil in treatment-experienced Subjects (ACTG 5165). Abstract 517, 13th CROI 2006, Denver.
- Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J AIDS* 2002, 31:45-9.

- Markowitz M, Vaida F, Hare CB, Boden D, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010 Mar 17. [Epub ahead of print]
- McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:321-7.
- Mexas A, Pappasavvas E, Azzoni L, et al. Concurrent Measurements of Total and Integrated HIV DNA Provide Insight into the Mechanism of Reduced Reservoir Size in an Interferon-alpha followed by Structured Treatment Interruption Trial. Abstract 374, 19th CROI 2012, Seattle.
- Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. *Antivir Ther* 1996; 1: 77-88.
- Miro J, Lopez-Dieguez M, Plana M, et al. Randomized clinical trial with immune-based therapy in patients with primary hiv-1 infection. Abstract 531, 16th CROI 2009, Montréal.
- Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 185 (Suppl 2): S115-22.
- Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001, 15:617-20.
- Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000, 14: 273-8.
- Papasavvas E, dawany N, Azzoni L, et al. Immune Correlates of Sustained IFN-alpha-mediated Suppression of HIV Replication: Association with IFN-alpha-mediated Signaling and Increased NK Cell Responses. Abstract 93, 19th CROI 2012, Seattle.
- Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. *HIV Clin Trials* 2002, 3:17-20.
- Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002, 109:681-688.
- Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1998, 12: F71-7.
- Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. *Antivir Ther* 1998, 3 (Suppl 4): 65-7.
- Sankatsing SU, Jurriaans S, van Swieten P, et al. Highly active antiretroviral therapy with or without mycophenolate mofetil in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS* 2004, 18:1925-31.
- Sereti I, Dunham RM, Spritzler J, et al. IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood* 2009, 113:6304-6314.
- Sereti I, Imamichi H, Natarajan V, et al. In vivo expansion of CD4+CD45RO-CD25+ T cells expressing foxP3 in IL-2-treated HIV-infected patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 1839-1847.
- Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1738-55.
- Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1999, 180:1064-71.
- Stebbing J, Nelson M, Orkin C, et al. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother* 2004, 53:501-5.
- Swindells S, Cohen CJ, Berger DS, et al. Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens. *BMC Infect Dis* 2005, 5:23.
- Tavel JA; INSIGHT STALWART Study Group, et al. Effects of intermittent IL-2 alone or with peri-cycle antiretroviral therapy in early HIV infection: the STALWART study. *PLoS One* 2010, 5:e9334.
- Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Interleukin-2 therapy and CD4+ T cells in HIV-1 infection. *Lancet* 2006, 367:93-5.
- Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, et al. A Study of the immunology, virology, and safety of prednisone in hiv-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm³. *J AIDS* 2003; 32: 281-6.
- Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 368-73.

6.4. Therapieziele

CHRISTIAN HOFFMANN

Mit den derzeitig verfügbaren antiretroviralen Therapien lässt sich das theoretisch wichtigste Therapieziel, nämlich die Heilung der HIV-Infektion, bislang nicht erreichen. Diese Realität akzeptieren heisst somit weiterhin, dass eine ART lebenslang einzunehmen ist. Lebenslang bedeutet heute in der Regel mehrere Jahrzehnte, denn vieles spricht – bei ansonsten gesunder Lebensweise – inzwischen für eine annähernd normale Lebenserwartung von HIV-Patienten (Obel 2011, Hogg 2012, Nakagawa 2012). Patienten und Behandler müssen sich also unverändert auf eine Dauerbehandlung einrichten. Das wichtigste Ziel jeder antiretroviralen Therapie muss daher auch im Jahre 2012 lauten: *Das Leben der Patienten bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität langfristig zu verlängern.*

Im täglichen diagnostischen Fein-Tuning von CD4-Zellen und Viruslast, Routine-labor, Resistenz- und Tropismus-Tests, HLA-Typisierung und Plasmaspiegeln wird dieses Ziel freilich beizeiten aus den Augen verloren. Man sollte sich immer wieder bewusst machen, was eigentlich erreicht werden soll. Mögen hohe CD4-Zellen und eine niedrige Viruslast hilfreich sein auf dem Weg zu einem gesunden Patienten: Die Frage nach dem Befinden ist mindestens so wichtig wie die Werte! Auch Patienten ist mitunter der Blick auf das Wesentliche versperrt. Der Arztfrage „Wie geht es Ihnen?“ wird dann, mit Blick auf die neueste CD4-Zellzahl in der Kurve, entgegnet: „Das frage ich Sie!“

Eine solche Behandlung, die nur zum Ziel hat, die Laborwerte zu verbessern, und die dabei das körperliche und seelische Befinden der Patienten außer acht lässt, ist keine gute. Der Patient wird behandelt, nicht die Viruslast oder die CD4-Zellen.

Therapieerfolg und Therapieversagen

Erfolg und Versagen einer Therapie lassen sich nach virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien beurteilen. Obwohl diese Kriterien oft zusammen hängen, sollte man sie auseinander halten.

Am frühesten erkennbar ist meist der *virologische* Therapieerfolg bzw. das virologische Therapieversagen. Damit sind meist Abfall bzw. fehlender Abfall oder gar der Anstieg der Viruslast gemeint. Ihm folgt mit oft leichter zeitlicher Verzögerung der *immunologische* Therapieerfolg, gemessen an den CD4-Zellen, oder das immunologische Therapieversagen. Das *klinische* Therapieversagen wird, wenn überhaupt, meist erst viel später sichtbar – erst werden die Werte schlecht, dann der Patient. Der klinische Therapieerfolg ist von beschwerdefreien Patienten oft überhaupt nicht spürbar. Obwohl das Risiko für opportunistische Infektionen unter antiretroviraler Therapie schon nach drei Monaten in etwa halbiert ist (Ledergerber 1999) – was alles verhindert wurde, merkt der Patient nicht.

Virologischer Therapieerfolg und -Versagen

Als virologischer Therapieerfolg gilt gemeinhin eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Dem liegt die Erfahrung zugrunde, dass eine Therapie umso dauerhafter wirkt, je schneller und vor allem je tiefer die Viruslast abfällt (Kempf 1998, Powderly 1999). Schon im INCAS-Trial war das relative Risiko für ein Therapieversagen (definiert als Anstieg auf über 5.000 Kopien/ml) bei Patienten, die eine Viruslast unter 20 Kopien/ml erreicht hatten, 20 Mal niedriger als bei denen, die nie unter 400 Kopien/ml gekommen waren (Raboud 1998). Ob diese Mitte der 90er Jahre gewonnenen Daten heute noch gültig sind, ist freilich nicht geklärt.

Die Viruslast sinkt unter Therapie biphasisch. Einem anfänglich sehr schnellen Abfall in den ersten Wochen folgt eine längere Phase, in der die Plasmavirämie nur allmählich abnimmt. Ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze sollte nach etwa 3–4 Monaten erreicht werden. Bei anfangs sehr hoher Viruslast kann dies noch länger dauern. Eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze nach 6 Monaten ist hingegen fast immer als Versagen zu werten. Das gleiche gilt für eine wieder ansteigende Viruslast, bei der – nach einer kurzfristigen Kontrolle – überlegt werden sollte, was an der Therapie (Resorption, Resistenzen, Compliance?) verbessert werden kann. Das virologische Therapieversagen ist bereits früh erkennbar – eine erste Kontrolle nach vier Wochen ist daher nicht nur aus psychologischen Gründen für den Patienten („die Viren gehen runter und die Helferzellen steigen“) sinnvoll; sie liefert auch wichtige Hinweise für den weiteren Erfolg der Therapie. Liegt die Viruslast nach vier Wochen Therapie nicht wenigstens unter 5.000 Kopien/ml, wird ein späteres Therapie-Versagen wahrscheinlich (Maggiolo 2000). Wessen Viruslast nicht nach 8 Wochen unter 500 Kopien/ml oder wenigstens eine Logstufe niedriger liegt als zur Baseline, wird nach 24 Wochen nur in 9 % weniger als 500 Kopien/ml erreichen (Demeter 2001). Einer prospektiven Studie zufolge lässt sich das Ansprechen nach 48 Wochen sogar schon nach 7 Tagen voraussagen (Haubrich 2011) – eine Kontrolle zu einem so frühen Zeitpunkt ist jedoch keine Routine. Auch sind die Vorhersagen nicht so präzise wie zum Beispiel bei der Hepatitis C, weshalb derartige Berechnungen nicht Routine geworden sind.

Die Grenze von 20 oder 50 Kopien/ml als Erfolgskriterium ist willkürlich. Sie wird bedingt durch die derzeit verfügbaren Methoden zur Viruslastbestimmung. Ob 60 Kopien/ml wirklich ungünstiger sind als 30 Kopien/ml und somit als ein geringerer Therapieerfolg zu werten sind, ist nicht eindeutig bewiesen. Bei einer persistierend niedrigen Viruslast (LLV, „low level viremia“) von 20–50 Kopien/ml scheint jedenfalls zumindest mittelfristig (über ein Jahr) kein erhöhtes Risiko für ein virologisches Therapieversagen zu bestehen gegenüber Patienten, die unter 20 Kopien/ml bleiben (Charpentier 2012). Andere Studien fanden dagegen auch bei niedrigen Werte schon eine Assoziation zwischen Höhe der Viruslast und einem virologischen Versagen (Maggiolo 2012). Die Bedeutung der LLV wird derzeit noch sehr kontrovers diskutiert. Bei derart niedrigen Werten müssen zudem Messunsicherheiten berücksichtigt werden. Eine nur einmalig auf geringe Werte angestiegene Viruslast („Blip“) hat häufig keine Relevanz (siehe unten). Zu unterscheiden sind Blips von niedriger, aber immer wieder messbarer Viruslast (50–400 Kopien/ml). Zahlreiche Studien deuten an, dass dann schon Resistenzen nachweisbar sind. Auch Replikation und damit die Bildung neuer Resistenzen können selbst bei solch niedrigen Virusmengen weiter stattfinden (Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2012). Immunaktivierung und inflammatorische Parameter sind aber wohl bei LLV nicht erhöht (Eastburn 2011, Taiwo 2012). Eine Viruslast „unter der Nachweisgrenze“ bedeutet derzeit nur eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, nicht mehr und nicht weniger. 50 Viruskopien/ml bedeuten bei grob geschätzten 5 Liter Blut allein in diesem Kompartiment 250.000 Viren; hinzu kommt ein Vielfaches dieses Wertes in den lymphatischen Organen. Angesichts dieser Zahlen erscheint es theoretisch möglich, dass auch eine geringfügige, noch messbare Virämie langfristig ein höheres Resistenzrisiko birgt. Vielleicht gibt es einen relevanten Unterschied zwischen 50 Kopien/ml und 10 Kopien/ml, was das Resistenzrisiko betrifft, und wir wissen es nur noch nicht genau.

Die wichtigsten Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen sind die anti-retrovirale Vorbehandlung (bestehende Resistenzen) und eine schlechte Compliance. Ob darüber hinaus bei therapie-naiven Patienten die Höhe der Viruslast und die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine Rolle spielen, ist bislang nicht schlüssig bewiesen. Siehe dazu auch die Diskussion in *Wann mit ART anfangen?*

Viele andere Faktoren mit Einfluss auf den Therapieerfolg sind wahrscheinlich noch gar nicht bekannt. Ein neues Feld, das derzeit ganz am Anfang steht, aber sicher erheblich an Bedeutung gewinnen wird, ist die Pharmakogenetik. Sie erforscht individuelle genetische Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen. Bislang werden hauptsächlich Faktoren aufgedeckt, die Unverträglichkeiten oder Allergien gegen z. B. Abacavir oder Nevirapin (siehe dort) vorhersagen, doch es mag eines Tages Tests geben, die helfen, die antiretrovirale Therapie noch mehr zu individualisieren und den virologischen Therapieerfolg zu verbessern. Dies reicht von individueller Dosierung bis hin zu Tests, die das Ansprechen voraussagen. So ist der Tropismustest bei den CCR5-Antagonisten schon Routine (siehe Resistenz-Kapitel).

Die gute Nachricht einstweilen: Morbidität und Mortalität lassen sich auch dann signifikant senken, wenn der virologische Therapieerfolg nicht vollständig ist, die Viruslast also nicht unter die Nachweisgrenze reduziert wird (Grabar 2000, Deeks 2002,). Viele Patienten bleiben auch immunologisch trotz insuffizienter Virus-suppression relativ lange stabil. In einer Kohortenstudie fielen die CD4-Zellen nicht ab, so lange die Viruslast unter 10.000 Kopien/ml oder wenigstens 1,5 Logstufen unter dem individuellen Setpoint blieben (Lederberger 2004).

Allerdings: Durch neue Substanzen und Wirkstoffklassen ist heute mehr möglich geworden als noch vor einigen Jahren. Im Zeitalter von T-20, Tipranavir, Darunavir, Etravirin, Maraviroc und Raltegravir sollte auch bei intensiv vorbehandelten Patienten versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.

Wie lange hält der virologische Therapieerfolg an?

Es ist wenig darüber bekannt, wie lange eine ART wirkt. Das Gerücht, jede Therapie würde nur einige Jahre halten, hält sich indes noch immer hartnäckig. Es stammt noch aus den Anfangszeiten von „HAART“. Damals wurden allerdings viele Patienten noch inadäquat behandelt bzw. waren zuvor mit Mono- und Zweifachtherapien vorbehandelt worden und hatten somit umfangreiche Resistenzen generiert. Bei diesen Patienten war die Wirkdauer der ART tatsächlich oft begrenzt, da oft nur eine einzige Punktmutation ausreichte, um die ganze Kombination auszuhebeln. In der heutigen Zeit, gerade bei therapienaiven Patienten ohne vorbestehende Mutationen, ist das Risiko eines Therapieversagens viel geringer geworden.

Zwar überschauen wir erst rund fünfzehn Jahre „HAART“, aber erstaunlich viele Patienten sind auch nach so langer Zeit noch unter der Nachweisgrenze. Dies gilt vor allem für jene Patienten, die von Anfang an nach heutigen Maßstäben adäquat behandelt wurden (Beginn mit Dreifachtherapie und/oder zügige Umstellung mehrerer Substanzen). In einer der wenigen Studien mit längerem Follow-up wurden 336 antiretroviral naive Patienten untersucht, die innerhalb von 24 Wochen eine Viruslast von unter 50 Kopien erreichten (Phillips 2001). Nach 3,3 Jahren lag das Risiko für einen viralen Rebound bei 25,3 % und war damit auf den ersten Blick relativ hoch. Bei genauerer Analyse hatte jedoch ein großer Teil der Patienten mit viralem Rebound die ART unterbrochen. Ein echtes virales Versagen hatten nur 14 Patienten, was einem Risiko von 5,2 % nach 3,3 Jahren entsprach. Mehr noch: Das Risiko für ein virologisches Versagen nahm mit der Zeit signifikant ab. Dies wird auch von Kohortenstudien bestätigt, in denen virologisches Therapieversagen aufgrund von Resistenzen in den letzten Jahren nicht etwa häufiger sondern deutlich seltener geworden ist (Lohse 2005, Lampe 2006). Die antiretrovirale Therapie wird immer besser, und auch die Behandler lernen dazu. Waren es 1996 nur 58 % der Patienten, die eine Viruslast unter 500 Kopien/ml erreichten, so schafften dies in 2003 schon 83 % (May 2006). Die meisten Patienten haben heute konstant eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. In vielen Zentren liegt die Viruslast inzwischen bei mindestens 90 % der Patienten unter ART unter der Nachweisgrenze. Als Beispiel

mag die Bonner Kohorte dienen. Eine nachweisbare Virämie unter ART hatten 2007 nur 57 von 560 (10 %) Patienten. Unter diesen waren bei 32 Adhärenzprobleme wesentliche Ursache, und nur bei 9 Patienten lag ein multiresistentes Virus vor (Klein 2009). Diese Daten und Erfahrungen zeigen eindeutig, dass die Viruslast bei vielen Patienten auch für Jahrzehnte unter der Nachweisgrenze bleiben kann – immer vorausgesetzt, dass die Therapie nicht unterbrochen werden muss. Resistenzen sind also keineswegs unvermeidbar.

Blips – liegt ein virologisches Versagen vor?

Unter Blips versteht man vorübergehende, fast immer in niedrigen Bereichen liegende Anstiege der Viruslast – sofern jeweils vorher und danach die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml lag. Man braucht also mindestens drei Messungen der Viruslast, um einen Blip als solchen identifizieren zu können. Blips sind ein häufiges Phänomen unter ART und bei 20–40 % zu beobachten (Sungkanuparph 2005). HIV-Patienten und Behandler werden durch die Blips oft verunsichert: kündigt sich hier ein Therapieversagen an?

Obwohl Studien nahe legen, dass dies mittelfristig nicht der Fall ist (Havlir 2001, Mira 2002, Sungkanuparph 2005), ist über die Ursachen der Blips wenig bekannt. Ob zum Beispiel ein Zusammenhang mit der Compliance besteht, ist nicht klar. Einige Studien fanden keine Assoziation zwischen Compliance und Blip-Häufigkeit (Di Mascio 2003, Miller 2004), andere dagegen sehr wohl (Podsadecki 2007).

Möglicherweise spielen auch immunologische Mechanismen bei der Blip-Entstehung eine Rolle. Je früher Patienten im Verlauf der Infektion behandelt werden bzw. je höher die CD4-Zellen zu Therapiebeginn sind, desto seltener scheinen Blips aufzutreten (Di Mascio 2003+2004, Sungkanuparph 2005). Einen Zusammenhang mit bestimmten antiretroviralen Kombinationen scheint es nicht zu geben – in einer großen Kohorte (Sungkanuparph 2005) lag die Häufigkeit der Blips unter NNRTIs bei 34 %, unter PIs bei 33 %, und auch die Höhe der Blips war gleich (im Median 140 bzw. 144 Kopien/ml). In beiden Gruppen lag das Risiko eines virologischen Versagens bei ca. 8 % nach 2 Jahren. Eine wichtige Erkenntnis war, dass die Blips auch unter NNRTIs das Risiko nicht erhöhten, was angesichts der schnellen Resistenzentwicklung unter NNRTIs theoretisch befürchtet worden war. Die Ergebnisse wurden inzwischen bestätigt (Martinez 2005).

Aber was bedeuten nun eigentlich Blips? Anfang 2005 wollte es die Arbeitsgruppe um Bob Siliciano ganz genau wissen. In einer aufwändigen Studie wurden zehn wackeren Patienten, bei denen die Viruslast mindestens sechs Monate unter 50 Kopien/ml gelegen hatte, über einen Zeitraum von 3–4 Monate alle 2–3 Tage (!) Blut abgenommen (Nettles 2005). Resultat: je mehr man sucht, desto eher wird man fündig. Bei neun der zehn Patienten war während der Beobachtungszeit mindestens eine vorübergehende Viruslast über 50 Kopien/ml messbar. Der Blip war allerdings jeweils moderat, lag im Median bei 79 Kopien/ml und reichte von 51 bis 201 Kopien/ml. Die Blips waren weder mit klinischen Daten noch mit niedrigeren Plasmaspiegeln oder Resistenzen assoziiert. Dies ließ die Autoren folgern, dass Blips (mit niedrigen messbaren Werten) vor allem biologische bzw. statistische Zufälle repräsentieren und nichts mit Therapieversagen zu tun haben. Bei einem geschätzten Steady-State-Level der Viruslast von etwa 20 Kopien/ml streuten die Werte einfach im Sinne einer Zufallsverteilung. 96 % der so zufällig verteilten Messwerte lägen allerdings unterhalb von 200 Kopien/ml, weshalb man sich erst bei höheren Blips Gedanken machen müsse.

Zu beachten sind schließlich auch andere Faktoren, die für intermittierende Virämien verantwortlich sein können. So könnte eine durch andere Infektionen induzierte Immunaktivierung das Risiko von Blips erhöhen, einfach durch Freisetzung von

Viren aus den latent infizierten Reservoiren (Jones 2007). In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache für transiente Virämien (Easterbrook 2002). So können während einer Lues die Viruslast deutlich ansteigen und die CD4-Zellen abfallen (Buchacz 2004). Auch während Impfungen kann die Viruslast vorübergehend ansteigen (Kolber 2002).

Fazit: Nach dem jetzigen Stand sollte eine ART auch bei wiederholten Blips nicht geändert werden. Bei hohen Blips (> 200–500 Kopien/ml) ist jedoch Vorsicht geboten. Blips sind von niedrigen, wiederholt messbaren Plasmavirämien zu unterscheiden, bei denen das Resistenzrisiko wohl doch erhöht ist (Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2012). Blips sollten Anlass sein, mit den Patienten mal wieder über die Compliance zu sprechen. Man macht nichts falsch, wieder einmal den aktuellen Therapieplan durchzugehen. Werden die Medikamente regelmäßig genommen oder wird gelegentlich eine Ration ausgelassen? Werden die Einnahmemodalitäten (nüchtern oder zum Essen) ausreichend beachtet? All dies sollte bedacht werden, bevor man eine Therapie umstellt. Jede neue Therapie kann neue Probleme aufwerfen. Deswegen sollte jede vermeintlich angestiegene Viruslast kurzfristig kontrolliert werden, bevor die Therapie geändert wird.

Immunologischer Therapieerfolg und -Versagen

Unter dem immunologischen Therapieerfolg wird ein Anstieg der CD4-Zellen verstanden, er ist jedoch nicht genauer definiert. Je nach Studie werden Anstiege *um* 50, 100 oder 200 CD4-Zellen/ μ l oder Anstiege *auf* über 200 oder über 500 CD4-Zellen/ μ l als Erfolg gewertet. Als Versagen wird meist ein fehlender Anstieg oder ein Absinken bezeichnet. Individuell ist der immunologische Therapieerfolg unter ART schwer vorauszusagen. Er kann extrem variieren. Wie auch der Abfall der Viruslast verläuft der Anstieg der CD4-Zellen biphasisch. Nach einem ersten, oft raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten verlangsamt sich die Geschwindigkeit merklich. In einer prospektiven Studie an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen in den ersten drei Monaten im Median monatlich um 21,2 CD4-Zellen/ μ l, in den folgenden Monaten nur noch um 5,5 CD4-Zellen/ μ l (Le Moing 2002). In EuroSIDA wurden im ersten Jahr etwa 100 CD4-Zellen/ μ l gewonnen, danach nur noch etwa 50/ μ l pro Jahr (Mocroft 2007).

Ob sich das Immunsystem auch nach längerer Virussuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob nach drei bis sieben Jahren ein Plateau erreicht ist, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Mocroft 2007, Lok 2010). Nach unserer Erfahrung gibt es beides: Patienten, deren CD4-Zellen auch nach fünf oder sechs Jahren noch immer langsam steigen, aber eben auch Patienten, deren CD4-Zellen schon nach relativ kurzer Zeit auf einem Niveau stagnieren. Individuell ist der immunologische Erfolg nicht vorhersehbar. Aber: je niedriger die CD4-Zellen waren, umso unwahrscheinlicher wird eine Normalisierung (Kaufmann 2005, Robbins 2009). Oft erholt sich das Immunsystem nicht vollständig: In der Schweizer Kohorte erreichten von 2235 Patienten, die 1996–97 eine ART begannen, nur 39 % CD4-Zellen über 500/ μ l (Kaufmann 2003). Möglicherweise gibt der Anstieg während der ersten Monate Hinweise dafür, wie gut sich das Immunsystem restaurieren wird (Kaufmann 2005). Die negativen Auswirkungen eines späten Beginns der ART bleiben oft lange sichtbar. So war bei etwa 25 % der Patienten, die mit niedrigen CD4-Zellen eine ART begannen, auch trotz guter Virussuppression sogar nach 7–10 Jahren noch immer keine Normalisierung auf 500 CD4-Zellen/ μ l zu beobachten (Kelley 2009, Lok 2010). Der immunologische Therapieerfolg ist nicht zwingend an eine maximale Virussuppression gebunden. Auch bei partieller Suppression können sich die CD4-Zellen erholen (Kaufmann 1998, Ledergerber 2004). Auch die Höhe der Viruslast ist nicht wichtig: entscheidend scheint zu sein, dass sie niedriger bleibt als vor Therapie (Deeks

2002, Ledergerber 2004). Angesichts der vielen Faktoren, die die Regenerationskapazität des Immunsystems beeinflussen können (s. unten), ist es meist nicht sinnvoll, die CD4-Zellen als entscheidendes Erfolgskriterium heranzuziehen. Der virologische Erfolg ist dafür besser geeignet. Sofern sich die CD4-Zellen einmal normalisiert haben, ist ein signifikanter Abfall selten, so lange die Viruslast unter der Nachweisgrenze bleibt (Phillips 2002). Der immunologische Therapieerfolg muss dann nicht ständig überprüft werden.

Diskordantes Ansprechen

Ein diskordantes Ansprechen liegt vor, wenn die Therapieziele – immunologisch und virologisch – nicht erreicht werden (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Therapieerfolg in Kohortenstudien

Erfolg der ART	Grabar 2000 n = 2236	Moore 2005 n = 1527	Tan 2008 n = 404
Virologisch und immunologisch	48 %	56 %	71 %
Diskordant: Nur immunologisch	19 %	12 %	16 %
Diskordant: Nur virologisch	17 %	15 %	9 %
Kein Therapieerfolg	16 %	17 %	5 %

Definition immunologischer Erfolg: CD4-Zellanstieg > 50/µl nach 6 Monaten (Grabar 2000) bzw. mindestens einmal im Follow Up (Moore 2005, Tan 2007).

Definition virologischer Erfolg: Viruslast < 1.000 (Grabar 2000) bzw. < 500 (Moore 2005) bzw. < 50 Kopien/ml (Tan 2008)

So kann die Therapie virologisch erfolgreich sein, ohne immunologisch Effekte zu zeigen; trotz nicht nachweisbarer Viruslast dümpeln die CD4-Zellen herum (Piketty 1998, Grabar 2000, Moore 2005, Tan 2007). Umgekehrt kann eine ART erhebliche CD4-Zellanstiege bewirken, obwohl die Viruslast nachweisbar bleibt. Auch trotz der immer besseren Therapien liegt es heute noch etwa bei einem Viertel aller therapie-naïven Patienten ein diskordantes Ansprechen vor. Vor allem bei der Patientengruppe, bei denen die Therapie nur virologisch erfolgreich ist, nicht aber immunologisch, besteht oft Unklarheit darüber, wie weiter vorgegangen werden soll. Die Mortalität scheint bei diesen Patienten insgesamt etwas erhöht zu sein, was aber wohl nicht durch AIDS-Erkrankungen bedingt ist (Gilson 2010). Wenn überhaupt ein erhöhtes AIDS-Risiko bei schlechtem immunologischem Ansprechen besteht, dann wohl nur in den ersten 6 Monaten (Zoufaly 2011).

Die Risikofaktoren für einen mangelnden immunologischen Therapieerfolg sind meist nicht zu beeinflussen und obendrein heterogen (Review: Aiuti 2006). Niedrige CD4-Zellen, aber auch eine niedrige Viruslast vor Therapiebeginn sind nur zwei Faktoren (Florence 2003, Kaufmann 2005, Moore 2005, Kelley 2009). Auch das Alter spielt eine Rolle: bei älteren Patienten ist der immunologische Erfolg oft mäßig. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000, Grabar 2004). Mehrere Studien zeigten, dass der immunologische Erfolg umso häufiger ausbleibt, je älter die Patienten sind und je kleiner der Thymus im CT ist (Goetz 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001).

Andere Ursachen können immun- oder myelosuppressive Begleittherapien sein. Wir haben Patienten gesehen, die jahrelang trotz supprimierter Viruslast unterhalb 50 CD4-Zellen/µl blieben. Eine signifikante Immunrekonstitution setzte erst ein, als man den Mut hatte, Prophylaxen mit Ganciclovir oder Cotrimoxazol abzusetzen. Auch Autoimmunkrankheiten (Morbus Crohn, Lupus erythematodes) oder eine Leberzirrhose können sich negativ auf den immunologischen Erfolg auswirken.

Zudem gibt es Hinweise, dass bestimmte antiretrovirale Medikamente ungünstig sind. So wurden bei Patienten, die auf TDF+DDI (plus Nevirapin) wechselten, signifikante CD4-Zell-Abfälle beobachtet (Negredo 2004), möglicherweise aufgrund ungünstiger Wechselwirkungen zwischen DDI und Tenofovir. In zwei anderen Studien stiegen die CD4-Zellen unter ABC+3TC bzw. TDF+FTC deutlicher als unter AZT+3TC, und das trotz eines vergleichbaren virologischen Erfolgs (De Jesus 2004, Pozniak 2006). In der Schweizer Kohorte hatten Patienten unter AZT-haltigen Regimen nach zwei Jahren etwa 60 CD4-Zellen weniger gewonnen als Patienten ohne AZT (Huttner 2007). Ob bei Patienten mit schlechtem immunologischen Erfolg eine Therapieumstellung auf AZT-freie Regime Sinn macht, ist zweifelhaft. Zwischen NNRTIs und PIs bestehen keine Unterschiede im Ausmaß der Immunrekonstitution, ein Wechsel bleibt ohne Wirkung (Torti 2011).

Was ist mit den neuen Substanzklassen? Die Beobachtung einer Metaanalyse, dass die CD4-Zellanstiege unter Maraviroc insgesamt besser sind als unter anderen Substanzen (Wilkin 2008) führten zu diversen Studien, die eine zusätzliche Gabe Maravirocs bei Patienten mit schlechter Immunrekonstitution untersuchten: die Resultate waren ernüchternd (Lanzafame 2009, Stepanyuk 2009, Wilkin 2010, Hunt 2011, Vitiello 2012). Dies gilt auch für Raltegravir (Byakwaga 2011, Hatano 2011) und T-20 (Joly 2010), die ebenfalls so gut wie keine positiven Effekte auf die Immunrekonstitution hatten.

Einige Berichte zeigen, dass die Thymusfunktion und damit die Immunrekonstitution durch Wachstumshormon stimuliert werden könnte (Tesselaar 2008, Napolitano 2008). Solche Ansätze sind zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch experimentell und sicher nicht als Routine zu empfehlen. Ob sich höhere CD4-Zellen letztlich auch tatsächlich in einem klinischen Benefit niederschlagen, ist nicht geklärt. Das Beispiel von Interleukin-2 (siehe oben im Abschnitt Immuntherapien), bei dem höhere CD4-Zellen keinerlei positiven Auswirkungen auf die Häufigkeit opportunistischer Infektionen hatten, mag dafür eine Warnung sein.

Praktische Hinweise im Umgang mit Viruslast und CD4-Zellen

- Die Viruslast ist der wichtigste Parameter zur Therapieüberwachung – ihn kann man direkt und damit am besten beeinflussen!
- Möglichst bei einer Messmethode (im gleichen Labor) bleiben – methodisch bedingte Schwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen!
- Nach einem Monat neuer bzw. umgestellter ART sollte der virologische Erfolg überprüft werden.
- Nach 3–4 Monaten (bei hoher Viruslast spätestens nach 6 Monaten) muss die Viruslast bei der Initialtherapie unter 50 Kopien/ml sein – wenn nicht, nach den Ursachen suchen!
- Je weiter die Viruslast absinkt, desto länger währt der Erfolg.
- Vorübergehende, geringfügige Viruslastanstiege (Blips) haben meist keine Relevanz, sollten trotzdem kurzfristig (nach 4–6 Wochen) kontrolliert werden.
- Je älter der Patient, desto wahrscheinlicher wird ein diskordantes Ansprechen (Viruslast gut supprimiert, CD4-Zellen ohne relevanten Anstieg).
- Im Gegensatz zur Viruslast ist der Anstieg der CD4-Zellen, also der immunologische Erfolg, kaum beeinflussbar – ein hektisches Wechseln bei Ausbleiben der Immunrekonstitution bringt nichts.
- CD4-Zellen geben wahrscheinlich besser über das individuelle AIDS-Risiko Auskunft.
- Bei guten Werten kann man die CD4-Zellen deswegen auch seltener messen – Je höher die CD4-Zellen sind, desto größer die Schwankungen (die die Patienten oft falsch euphorisieren oder unnötig verunsichern).

Klinischer Therapieerfolg und -Versagen

Fast immer wird der klinische Therapieerfolg anhand der Reduktion klinischer Endpunkte (AIDS-Erkrankungen, Tod) bewertet – obwohl man es eigentlich auch als klinischen Erfolg werten müsste, wenn es einem symptomatischen Patienten, der bereits konstitutionelle Symptome hat, durch ART besser geht. Der klinische Therapieerfolg ist allerdings individuell oft nicht sichtbar. Wie soll man auch im Einzelfall nachweisen, was alles an Komplikationen verhindert werden konnte? Einem beschwerdefreien Patienten kann es nicht besser gehen. Bei ihm ist die Argumentation für einen ART-Beginn mitunter schwierig, da dieser subjektiv die Lebensqualität erst einmal verschlechtert.

Der klinische Therapieerfolg ist sowohl abhängig vom virologischen und immunologischen Therapieerfolg. Die Viruslast muss runter, die CD4-Zellen rauf, damit der Patient nicht krank wird – beides ist wichtig. Je schlechter der Immunstatus, umso wichtiger werden virologischer und immunologischer Erfolg, um den klinischen Erfolg zu sichern. In der Schweizer Kohorte lag bei Patienten, die ihre Viruslast konstant unterhalb der Nachweisgrenze halten konnten, der Anteil derer, die an AIDS erkrankten oder verstarben, nach 30 Monaten bei 6,6 %. Demgegenüber betrug der Anteil 9,0 % bei Patienten mit viralem Rebound und sogar 20,1 %, wenn die Viruslast zu keinem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze lag (Ledergerber 1999). Wie wichtig ein dauerhafter virologischer Therapieerfolg für den klinischen Erfolg ist, berichteten auch andere Kohorten (Thiebaud 2000, Lohse 2006).

Tabelle 4.2: Morbidität und Mortalität, bezogen auf den virologischen bzw. immunologischen Therapieerfolg. Definition siehe Tabelle 4.1. In Klammern 95 % Konfidenzintervall

	Grabar 2000	Piketty 2001	Moore 2005
CD4-Zellen zur Baseline*	150	73	180–250
Therapieerfolg:			
Komplett = Referenz	1	1	1
Nur immunologisch, RR	1,6 (1,0–2,5)	6,5 (1,2–35,8)	1,9 (1,1–3,0)
Nur virologisch, RR	2,0 (1,3–3,1)	9,7 (1,6–58,4)	2,5 (1,5–4,0)
Kein, RR	3,4 (2,3–5,0)	51,0 (11,3–229,8)	3,5 (2,3–5,3)

RR = Relatives Risiko *Median.

Klinische Endpunkte: Progression/Tod (Grabar 2000, Piketty 2001), Tod (Moore 2005).

Unter klinischem Therapieversagen versteht man meistens, dass der Patient an AIDS erkrankt oder gar stirbt. Unterschieden werden muss das klinische Versagen, das durch eine versagende ART entsteht, von dem klinischen Versagen, das darauf zurückzuführen ist, dass schlicht zu spät mit ART begonnen wurde. Das gilt zum Beispiel für Immunrekonstitutionssyndrome, bei denen sich präexistente, subklinische Infektionen in den ersten Wochen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie manifestieren (siehe auch Kapitel AIDS). Eine OI bei steigenden CD4-Zellen bedeutet daher nicht unbedingt ein Versagen der ART, sondern eher, dass das Immunsystem, vereinfacht gesagt, seine Arbeit wieder aufnimmt. Andererseits ist der Fall, bei dem der Patient schwere Nebenwirkungen entwickelt oder gar stirbt, eindeutig als Therapieversagen zu werten. Zum Glück ist dies nur sehr selten der Fall. Zu beachten sind schließlich auch andere Ursachen.

Viele der schweren, lebensbedrohlichen Ereignisse, die heute bei HIV-Patienten unter ART auftreten, sind weder ART- noch AIDS-assoziiert, sondern zum Beispiel hepatisch oder kardiovaskulär bedingt (Reisler 2003). Die folgende Tabelle zeigt die Todesursachen bei verstorbenen HIV-Patienten aus Frankreich in den Jahren 2000 bis 2010. Nach dieser Untersuchung stirbt heute nur noch jeder vierte Patient letzt-

lich an AIDS. Andere Erkrankungen wie Tumoren oder (meist Hepatitis-bedingte) Lebererkrankungen nehmen an Bedeutung zu.

Tabelle 4.3: Todesursachen bei HIV-Patienten in Frankreich (Lewden 2008, Morlat 2012)

	2000 (n=964)	2005 (n=1042)	2010 (n=728)
AIDS-definierende Erkrankungen	47 %	36 %	25 %
Nicht-AIDS-definierende Tumoren	11 %	17 %	22 %
Lebererkrankungen	13 %	15 %	11 %
Kardiovaskuläre Erkrankungen	7 %	8 %	10 %
Suizid	4 %	5 %	3 %

Was kann erreicht werden?

Jeder HIV-Mediziner sieht jeden Tag an seinen Patienten, was durch ART möglich geworden ist. Vielerorts hat sich die AIDS-Inzidenz auf weniger als ein Zehntel reduziert (Mocroft 2000). Bestimmte Erkrankungen, die nur bei schwersten Immundefekten auftreten, kommen heute so gut wie nicht mehr vor. CMV-Retinitiden oder MAC-Infektionen sind Raritäten geworden. An AIDS erkranken heute fast nur Patienten, die zuvor antiretroviral nicht behandelt wurden – weil sie nichts von ihrer Infektion wussten oder wissen wollten. Diese so genannten „Late Presenters“ stellen inzwischen einen Großteil der AIDS-Fälle (siehe unten). Bei kontinuierlich behandelten bzw. überwachten Patienten ist AIDS dagegen fast eine Rarität.

Tabelle 4.4: Fallbeispiel (Frau, 41 Jahre) für das, was durch ART möglich geworden ist*

		CD4-Zellen	Viruslast
Feb 95	AZT+DDC	23 (4 %)	NA
Nov 96	AIDS: Toxoplasmose, MAC, Soor-Ösophagitis	12 (1 %)	815.000
Feb 97	D4T+3TC+SQV	35 (8 %)	500
Jun 97	STOP ART wg. Polyneuropathie		
Jul 97	AZT+3TC+IDV	17 (4 %)	141.000
Mär 98		147 (22 %)	< 50
Mär 99	AZT+3TC+IDV/r+NVP	558 (24 %)	100
Mär 00		942 (31 %)	< 50
Apr 05	AZT+3TC+LPV/r+NVP	744 (30 %)	130
Jan 12		817 (29 %)	< 50

*Sehr gute Immunrestitution trotz schwerstem Immundefekt und mehreren AIDS-definierenden Erkrankungen. Alle Prophylaxen (MAC, Toxo, PCP) wurden inzwischen beendet.

In ART-CC, einer Kollaboration zahlreicher großer Kohorten, stieg die Lebenserwartung eines 20-jährigen HIV-Patienten zwischen 1996–1999 und 2003–2005 von 36,1 auf 49,4 Jahre (ART-CC 2008). Es besteht kaum noch ein Zweifel: Die Lebenserwartung von HIV-Patienten beginnt sich also immer mehr der der Normalbevölkerung anzunähern, wie eine Flut von Analysen aus verschiedenen Regionen der Welt in den letzten Jahren eindrucksvoll demonstriert hat (Porter 2008, Lodwick 2010, van Sighem 2010, Obel 2011, Hogg 2012, Nakagawa 2012).

Allerdings zeigt sich in allen Studien, das es auch heute noch bestimmte Patientengruppen gibt, bei denen im Vergleich zur Normalbevölkerung noch immer eine Lücke klafft. Dies sind nicht nur Patienten mit Hepatitis-Koinfektion oder aktivem Drogenkonsum, sondern auch schwarze Patienten oder Patienten mit niedrigen CD4-Zellen beim ART-Beginn. Komorbiditäten, Nikotin- und Alkoholkonsum ver-

schlechtern ebenfalls die Prognose. Auch ein später Therapiebeginn wirkt sich ungünstig auf die Lebenserwartung aus.

Die Datenlage prospektiver, kontrollierter Studien zu der dramatisch verbesserten Lebenserwartung bleibt allerdings recht limitiert. Bis heute gibt es nur wenige randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Die Erfolge in diesen Studien waren zudem, design-bedingt, vergleichsweise bescheiden. In der ABT-247-Studie, in der 1.090 klinisch fortgeschrittene Patienten zu der laufenden Therapie entweder Ritonavir-Saft oder Plazebo erhielten, lag die Wahrscheinlichkeit von AIDS und Tod nach 29 Wochen im Ritonavir-Arm bei 21,9 %, im Plazeboarm bei 37,5 % – also ungefähr halb so hoch (Cameron 1998). Weil Studien mit Mono- oder Duotherapien ethisch nicht mehr vertretbar sind und die Zahl der klinischen Endpunkte immer kleiner wird, dauern heute kontrollierte, prospektive Studien, in denen die klinische Überlegenheit einer Therapie nachgewiesen werden soll, schlicht zu lange. Auch wären angesichts der extrem niedrigen Progressionswahrscheinlichkeit unrealistisch große Patientenzahlen notwendig – wahrscheinlich wird es deshalb auch in Zukunft nur sehr wenige Studien dieser Art geben (Raffi 2001). Eine der wenigen, die anhand klinischer Endpunkte den Wert von ART untermauert hat, ist die SMART-Studie (siehe Therapiepausen). Mangels randomisierter Studien muss auf die Daten großer Kohorten zurückgegriffen werden, um die rückläufige Morbidität zu dokumentieren.

Tabelle 4.5: Rückgang von Mortalität und Morbidität in großen Kohorten

	Wo? (n)	Patienten (Zeitraum)	Mortalität (/100 PJ)	Morbidität (/100 PJ)
Palella 1998	USA (1.255)	< 100 CD4-Zellen/ μ l (1/94–6/97)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7*
Ledergerber 1999	Schweiz (2.410)	6 Mo. vor versus 3 Mo. nach ART (9/95–12/97)	k.A.	15,1 → 7,7
Mocroft 2000	Europa (7.331)	Alle (94–98)	k.A.	30,7 → 2,5
Mocroft 2002	Europa (8.556)	Alle (94–01)	15,6 → 2,7	k.A.
D'Arminio 2005	Weltweit (12.574)	Die ersten 3 Monate nach versus 3. Jahr nach ART	k.A.	12,9 → 1,3
D:A:D 2010	Weltweit (33.308)	Alle (99–07)	1,7 → 1,0	k.A.

*MAC, PCP, CMV. Mortalität/Morbidität jeweils pro 100 PJ = Patientenjahre

In der Schweizer Kohorte nahm der Effekt von ART mit der Dauer noch zu – nach mehr als zwei Jahren ART betrug das Progressionsrisiko nur noch 4 % des Risikos ohne ART (Sterne 2005). Mehrere große Kohorten (über 20.000 Patienten) zeigten allerdings, dass gerade in den letzten Jahren die AIDS- und Todesraten nicht weiter abgenommen haben – sowohl 1997 als auch 2003 betrug das AIDS-Risiko etwa 6 %. Möglicherweise wird inzwischen in vielen Fällen zu spät mit einer ART begonnen. So hatte in den letzten Jahren jeder zweite Patient bei Therapiebeginn weniger als 200 CD4-Zellen (May 2006). Der ART-Effekt auf die Inzidenz einzelner AIDS-Erkrankungen ist wahrscheinlich unterschiedlich: Am deutlichsten ist der Rückgang viraler OI, bei fungalen OI ist er nicht ganz so ausgeprägt (D'Arminio 2005). Mindestens ebenso deutlich wie der Effekt auf die Inzidenz ist der Effekt von ART auf deren Verlauf. Erkrankungen wie Kryptosporidien oder PML können ohne spe-

zifische Therapie ausheilen, Kaposi-Sarkome ohne spezifische Therapie komplett verschwinden. Prophylaxen können meist gefahrlos abgesetzt werden. Diese Effekte werden in den entsprechenden Kapiteln genauer besprochen.

Therapieziel Heilung

In einem Kapitel zu Therapiezielen muss auch eine Heilung zur Sprache kommen. Nur wer über Heilung spricht, wird sie irgendwann erreichen. Nach den Erfolgen der letzten zwanzig Jahre, durch die bei vielen Patienten eine Kontrolle der Infektion auf Jahrzehnte möglich geworden ist, muss in Zukunft nach Meinung vieler Forscher die Heilung das Hauptziel werden.

Der im Jahr 2009 veröffentlichte Fall eines Berliner Patienten zeigt zumindest, dass es zumindest theoretisch möglich sein dürfte, eine Heilung zu erreichen. Dieser Patient war an einer Akuten Myeloischen Leukämie erkrankt und einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt worden, dessen gesunder Stammzellspender homozygot für die $\Delta 32$ -Mutation war – nach der Transplantation blieb die Viruslast in dem Patienten, der vor Beginn mit ART eine sehr hohe Viruslast gehabt hatte, auch ohne ART über mindestens vier Jahre unter der Nachweisgrenze (Hütter 2009, Allers 2011). Das Virus wurde bislang weder im Blut, noch im Lymphknoten oder der Darmmukosa nachgewiesen. Angesichts der auf die Publikation folgenden Medienhysterie waren und sind Ärzte häufig gezwungen, ihren Patienten die verständlicherweise geweckten Hoffnungen auf baldige Heilung zu nehmen. Da eine allogene Stammzelltransplantation nicht nur aufwändig und teuer, sondern vor allem auch hochriskant ist (Mortalität bis 30 %), ist ein solcher Ansatz sicher nicht allgemein praktikabel, sondern lediglich von akademischem Interesse. Auch wenn bislang nicht abschließend geklärt ist, ob der Berliner Patient tatsächlich auf Dauer keine ART mehr brauchen wird bzw. wirklich geheilt ist: Mut für die Zukunft macht der Fall jedoch allemal. Entgegen jüngsten Berichten in den Medien scheint bei dem Berlin-Patienten weiter kein Virus, auch keine neue Infektion, nachweisbar zu sein (Hütter 2012, pers. Mitteilung).

Was ist Heilung?

Eine wichtige Frage ist, ob eine Eradikation für eine Heilung notwendig ist. Muss auch das letzte Virus aus dem Körper entfernt werden? Heilung könnte auch bedeuten, dass der Körper in der Lage ist, HIV ohne medikamentöse Hilfe zu kontrollieren – analog zu anderen Virusinfektionen wie zum Beispiel Herpes, bei denen lebenslang niedrige Virusmengen persistieren. Folglich wird neuerdings zwischen „sterilizing cure“ und „functional cure“ unterschieden (Reviews: Richman 2009, Lewin 2011). Dabei werden zur Zeit mindestens vier verschiedene Strategien verfolgt und teilweise auch kombiniert. Dies sind 1. Die Eliminierung latent infizierter Zellen und 2. Eliminierung der residuellen Replikation, sowie 3. Eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort verbessern und 4. Versuche, Zellen letztlich resistent für eine HIV-Infektion zu machen.

Einigen Patienten gelingt zumindest die „functional cure“ bereits jetzt auch ohne Therapie. Diese so genannten „elite controllers“, von denen es in jeder größeren Ambulanz ein paar gibt, haben über viele Jahre normale CD4-Zellen und, eindrucksvoller noch, eine Viruslast, die ohne Therapie unterhalb der Nachweisgrenze liegt (Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Beispiel für einen „elite controller“

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
04/03	Akute HIV-Infektion (im Blot 5 Banden positiv)	203 (8 %)	> 1 Mio
04/03	Start mit ART (AZT+3TC+IDV/r)	412 (12 %)	> 1 Mio
01/04	ART nach 8 Monaten abgesetzt	838 (52 %)	< 50
06/04		467 (46 %)	< 25
05/05		1288 (51 %)	44
03/12	Acht Jahre ohne ART	921 (38 %)	< 25

Kommentar: Ob die ART während der akuten Infektion einen Effekt hatte, ist unklar. Derartige Verläufe gibt es auch ohne Behandlung.

Nur wenn man mit ultrasensitiven Methoden oder im Lymphknoten nachschaut, findet man vergleichsweise winzige Virusmengen. Korezeptordefekte können nur einen Teil der Fälle erklären. Aber was macht die HIV-spezifische Immunantwort dieser Patienten so effektiv, was macht das Virus so „unfit“, welche genetischen Veränderungen liegen zugrunde? Diesen Fragen gehen derzeit viele führende Arbeitsgruppen nach.

Das Problem der latenten Reservoirs

Eine Eradikation von HIV, die Entfernung sämtlicher Viren aus dem Körper, ist zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin unrealistisch. Wesentlicher Grund sind die latent HIV-infizierten Zellen, die ein lebenslanges Reservoir bilden (Saksena 2003). In diesen ist auch nach Jahren suffizienter Suppression noch virale Transkription nachzuweisen (Finzi 1999, Furtado 1999, Zhang 1999, Sharkey 2000, Sigal 2011). Dies gilt vor allem für Zellen im Blut, aber auch in Lymphknoten und im Sperma (Lafeuillade 2001, Nunnari 2002). Auch in Zellen des Gastrointestinaltraktes findet noch Replikation statt, wenn im Blut nichts mehr nachweisbar ist. Selbst nach myeloablativer Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation persistieren latent infizierte Reservoirs (Cillo 2012). Sie bestehen überdies aus sehr heterogenen Zellpopulationen, deren Stabilität wahrscheinlich sogar unabhängig von einer residuellen Virusreplikation ist.

Wie lange dauerte es theoretisch, bis die letzten latent infizierten Zellen entfernt sind? In einer Studie an 62 Patienten, deren Viruslast seit sieben Jahren unter ART erfolgreich supprimiert war, betrug die Halbwertszeit 44,2 Monate für das latent infizierte Zellreservoir (Siliciano 2003). Die berechnete Zeit bis zur Eradikation dieser Reservoirs lag bei 73,4 Jahren. Selbst bei Patienten, bei denen während mindestens drei Jahren stabiler ART kein einziger Blip messbar war und in der insgesamt ein Trend für eine etwas schnellere Absenkung beobachtet wurde, ergab sich immer noch eine Eradikationszeit von 51,2 Jahren. Selbst nach fast 9 Jahren unter ART zeigt sich noch Virus in ruhenden CD4-Memoryzellen, mit minimaler Evolution (Nottet 2009).

Intensivierungs-Studien

Zahlreiche Studien sind der Frage nachgegangen, ob sich der Virustlast-Absenkung beschleunigen lässt oder sich überhaupt irgendetwas ändert, wenn die Therapie intensiviert wird. Verschiedene Strategien wurden verfolgt, darunter die zusätzliche Gabe von Integrase- und Entry-Inhibitoren, aber auch von Substanzen, die helfen sollen, latente Reservoirs zu leeren. Diese Studien werden im Folgenden kurz besprochen.

Mega-HAART, Entry-Inhibitoren

In einer Studie an Patienten mit guter Virussuppression, die ihrer ART noch PIs oder NNRTIs hinzufügten, zeigte sich mit ultrasensitiven Single-Copy-Assays durch die Intensivierung keine weitere Viruslast-Senkung (Dinoso 2009). Die Höhe der Viruslast unter ART hängt weniger von dem verwendeten Regime als vielmehr von dem prätherapeutischen Setpoint ab (Maldarelli 2007). Keinen Effekt brachte auch die zusätzliche Gabe des Entry-Inhibitors T-20 (Gandhi 2010). Ruhende T-Zellen werden durch T-20, auch in Kombination mit Valproinat, nicht erreicht (Archin 2010). Auch Maraviroc als potentiell immunmodulatorischer CCR5-Antagonist wurde als Intensivierungs-Strategie untersucht. In einer Studie zeigten sich keine relevanten Effekte auf die latenten Reservoirs (Puertas 2012), in anderen auch auf die Immunaktivierung (Sauzullo 2010, Wilkin 2010). In einer Studie bei akut infizierten Patienten war dagegen kaum ein Effekt sowohl auf virologische als auch auf immunologische Parameter erkennbar (Evering 2010). In einer weiteren sorgfältig konzipierten Studie wurden bei 40 Patienten mit akuter HIV-Infektion eine Fünffach- (ART plus Raltegravir+Maraviroc) mit einer klassischen Dreifachtherapie verglichen. Ergebnis: Durch die intensive Therapie ergaben sich keinerlei Vorteile, weder hinsichtlich der residuellen Virämie, dem Grad der Immunrestitution, noch der Immunaktivierung (Markowitz 2011). Viel hilft hier wohl nicht viel.

Raltegravir

Die Hoffnungen auf einen zusätzlichen Effekt wurden vor allem durch eine Studie beflügelt, in der therapienaive Patienten unter Raltegravir deutlich schneller eine Viruslast unter der Nachweisgrenze erreichten als unter Efavirenz (Murray 2007). Mehrere prospektive Studien, in der einer ART noch Raltegravir hinzugefügt wurde, zeigten indes mit ultrasensitiven Viruslast-Assays keine zusätzliche antivirale Wirkung (Gandhi 2010, MacMahon 2010, Gandhi 2012). Auch die Immunaktivierung wurde durch Raltegravir nicht beeinflusst (Luna 2009, Massanella 2011). Zur Frage, ob die provirale DNA schneller sinkt, gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Während sich in einigen Studien ein positiver Effekt zeigte (Arponen 2008, Reigadas 2010), war dies in mehreren, meist größeren Studien nicht der Fall (Buzon 2010, Hatano 2011, Chege 2012).

Mehrere Studien zeigten einen Anstieg der episomalen DNA unter Raltegravir. Diese auch als „2-long terminal repeat (2-LTR) circular“ bezeichnete DNA entsteht, wenn durch Integrasehemmer verhindert wird, dass DNA in das Chromatin integriert wird. Der Nachweis dieser episomalen DNA („2 LTR circles“) bei einigen Patienten, die einer effektiven ART noch Raltegravir hinzufügten, bedeutet also, dass in diesen Fällen aktive Virusvermehrung gehemmt wurde (Reigadas 2010, Buzon 2010, Llibre 2012). Eine Erhöhung der episomalen DNA wurde allerdings nicht überall gefunden (Besson 2012). Eine andere Studie zeigte indes, dass ruhende CD4-Zellen durch Raltegravir, auch in Kombination mit Valproinsäure (siehe unten), nicht erreicht werden (Archin 2010). Auch spezielle Kompartimente wie ZNS oder Darm werden durch Intensivierung mit Raltegravir nicht beeinflusst (Yukl 2010, Lee 2011, Yilmaz 2011).

„Kick and Kill“ – „Reservoir-Entleerer“

Nach den oben aufgeführten Studien ist stark zu bezweifeln, dass eine Eradikation mit den derzeitigen Wirkstoffklassen erreichbar sein wird (Shen 2008, Lewin 2011). Eine Intensivierung bzw. Ausweitung auf eine Vier- oder Fünffachtherapie bringt wohl nichts. Aus diesem Grund wird derzeit die alte „Kick and Kill“-Strategie wieder aufgenommen, bei der infizierte Zellen aktiviert und dann (hoffentlich) vom Immunsystem getötet werden. Schon seit langem wurde und wird mit verschiede-

nen Methoden (IL-2, Hydroxyurea oder OKT) versucht, die latenten Reservoirs auszuwaschen – bislang ohne Erfolg (Kulkosky 2002, Pomerantz 2002). Im Sommer 2005 sorgte eine Pilotstudie zu Valproinsäure für Aufsehen, einem Antiepileptikum, das als Inhibitor der Histone-Deacetylase 1 (HDAC) zu einer Ausschwemmung von HIV aus ruhenden T-Zellen führen soll (Lehrman 2005). In drei von vier HIV-Patienten fiel die Zahl der infizierten, ruhenden CD4-Zellen signifikant ab, die Halbwertszeit sank auf 2–3 Monate – deutlich weniger als den aus anderen Studien ermittelten 44 Monaten unter ART (Siliciano 2003). Nachdem kleinere Folgestudien diese Ergebnisse schon bezweifelt hatten (Steel 2006, Siliciano 2007, Archin 2010), beendete eine randomisierte Crossover-Studie die Diskussion um Valproinsäure – bei 56 Patienten blieb es jeden Nachweis eines Effekts schuldig (Routy 2012).

Nach dem Ende von Valproinat werden derzeit viele neue, möglicherweise potenteren HDACi untersucht (Wightman 2012). Darunter finden sich Vorinostat, das in vivo aktiv ist (Archin 2012), Panobinostat (Rasmussen 2012) und andere (Edelstein 2009, Matalon 2010). Andere chemische Klassen, die latent infizierte Zellen aktivieren sollen, sind Quinolon-Derivate (Xing 2012) oder Disulfiram (Spival 2012). Möglicherweise muss man dabei auch HIV-spezifische CTLs aktivieren (Shan 2012). Gleichzeitig muss wohl auch die HIV-spezifische Immunantwort verbessert werden. Auch Ansätze mit Immunglobulinen werden immer wieder postuliert (Lindkvist 2009). Nebenbei erlebt auch eine alte Substanz wie Interferon ein Comeback, das als Immunmodulator möglicherweise noch einmal wichtig werden könnte (Papasavvas 2012, Mexas 2012). In einer Studie blieben von 20 Patienten, die überlappend pegyliertes Interferon erhielten und ihre ART absetzten, nach 12 Wochen unter IFN-Monotherapie immerhin noch 9 unter 400 Kopien/ml (Azzoni 2012).

Fazit: Die Heilung ist nicht in Sicht. Latent infizierte Zellen unterscheiden sich von nicht infizierten Zellen nur durch eine Winzigkeit, die mit den heutigen Mitteln kaum detektierbar und nicht spezifisch zu erreichen ist. Ein Auswaschen der Reservoirs oder eine Eliminierung aller infizierten Memory-Zellen war bislang entweder erfolglos oder zu toxisch. Das Herausschneiden des HIV-Genoms aus infizierten Zellen mittels spezieller Rekombinasen gelingt zwar im Labor; zur Klinik ist es vermutlich noch ein weiter Weg (Sarkar 2007). Angesichts der Komplexität des Immunsystems, die man erst allmählich zu verstehen beginnt, scheint eine Lösung noch in weiter Ferne.

Literatur zu Therapiezielen und zum Fernziel Heilung

- Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006; 8: 88-97.
- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008, 372:293-9.
- Archin N, Liberty A, Kashuba A, et al. Administration of Vorinostat Disrupts HIV-1 Latency in Patients on ART. Abstract 157LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Archin NM, Cheema M, Parker D, et al. Antiretroviral intensification and valproic acid lack sustained effect on residual HIV-1 viremia or resting CD4+ cell infection. *PLoS One* 2010, 5:e9390.
- Arponen S, Benito J, Lozano S, et al. More pronounced effect of integrase inhibitor raltegravir on proviral DNA reduction than other antiretroviral drugs in patients achieving undetectable viremia. Abstract 796, 15th CROI 2008, Boston.
- Azzoni L, Foulkes A, Papasavvas E, et al. Pegylated Interferon-alpha2A Monotherapy Induces Durable Suppression of HIV-1 Replication and Decreased HIV DNA Integration following ART Interruption. Abstract 631, 19th CROI 2012, Seattle.
- Besson GJ, McMahon D, Maldarelli F, Mellors JW. Short-course raltegravir intensification does not increase 2 long terminal repeat episomal HIV-1 DNA in patients on effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012, 54:451-3.
- Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004, 18:2075-2079.

- Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* 2010 Mar 14.
- Byakwaga H, Kelly M, Purcell DF, et al. Intensification of antiretroviral therapy with raltegravir or addition of hyperimmune bovine colostrum in HIV-infected patients with suboptimal CD4+ T-cell response: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2011, 204:1532-40.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Charpentier C, Landman R, Laouenan C, et al. Virological Outcome of Patients Displaying Persistent Low-level Viremia Comprised between 20 and 50 Copies/mL. Abstract 349, 19th CROI 2012, Seattle
- Chege D, Kovacs C, la Porte C, et al. Effect of raltegravir intensification on HIV proviral DNA in the blood and gut. *AIDS* 2012, 26:167-74.
- Cillo A, Krishnan A, Mitsuyasu R, et al. Plasma Viremia and Cellular HIV-1 DNA Persist Despite Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for AIDS-related Lymphoma. Abstract 154, 19th CROI 2012, Seattle.
- d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005, 165:416-23.
- Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010, 24:1537-48.
- de Laugerre C, Charreau I, Braun J. No evolution of HIV-1 total DNA and 2-LTR circles after 48 weeks of raltegravir-containing therapy in patients with controlled viremia: a sub-study of the randomized EASIER-ANRS 138 Trial. Abstract 281, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002, 16: 201-7.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038-46.
- Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-64.
- Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early HIV type 1 infection. *J Virol* 2004, 78:10566-73.
- Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77:12165-72.
- Dinosa JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, 106:9403-8
- Eastburn A, Scherzer R, Zolopa AR, et al. Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. *PLoS One* 2011, 6:e26320.
- Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7.
- Edelstein LC, Micheva-Viteva S, Phelan BD, Dougherty JP. Short communication: activation of latent HIV type 1 gene expression by suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), an HDAC inhibitor approved for use to treat cutaneous T cell lymphoma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:883-7.
- Evering T, Mehandru S, Poles M, et al. The antiviral and immunological effects of intensification of suppressive ART with maraviroc, a CCR5 antagonist. Abstract 283, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7.
- Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med* 2003;4:255-62.
- Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1614-22.
- Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 201:293-6.
- Gandhi RT, Coombs RW, Chan ES, et al. No Effect of Raltegravir Intensification on Viral Replication Markers in the Blood of HIV-1-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *J AIDS* 2012, 59:229-235.
- Gilson RJ, Man SL, Copas A, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med* 2010, 11:152-60.
- Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
- Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133: 401-10.
- Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998, 72:2422-8.
- Haas D. Human genetic variability and HIV treatment response. *Current HIV/AIDS Reports* 2006, 3:53-58.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.

- Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral-treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. *J Infect Dis* 2011, 203:960-8.
- Haubrich RH, Riddler SA, Ribaldo H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:2269-78.
- Havliv DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171-9.
- Hogg R, Samji H, Cescon A, et al. Temporal Changes in Life Expectancy of HIV+ Individuals: North America. Abstract 137, 19th CROI 2012, Seattle.
- Hunt P, Shulman N, Hayes T, et al. Immunomodulatory effects of MVC intensification in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery during suppressive ART. Abstract 153LB, 18th CROI 2011, Boston.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS* 2007;21:939-46.
- Joly V, Fagard C, Descamps D, et al. Intensification of HAART through the addition of enfuvirtide in naive HIV-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a prospective randomised multicenter trial. Abstract 282, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J AIDS* 2007;45:483-93.
- Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. *Swiss HIV Cohort Study*. *Lancet* 1998, 351:723-4.
- Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:361-72.
- Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:2187-95.
- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009, 48:787-94.
- Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998, 12: F9-14.
- Klein A, Vogel M, Schwarze-Zander C, Rockstroh J, Wasmuth JC. Why not below the limit of detection? An analysis of the Bonn Cohort. Abstract PE7.4/4, 12th EACS 2009, Cologne.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42.
- Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. *J Infect Dis* 2002, 186:1403-11.
- Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166: 521-8.
- Lanzafame M, Lattuada E, Vento S. Maraviroc and CD4+ cell count recovery in patients with virologic suppression and blunted CD4+ cell response. *AIDS* 2009, 23:869.
- Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80.
- Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 863-8.
- Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Predictors and time trends of stably suppressed viral load among HIV-1 infected individuals on cART in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Abstract 507, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004, 364:51-62.
- Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42.
- Lee E, Peterson J, et al. Raltegravir treatment intensification does not alter cerebrospinal fluid HIV-1 infection or immunoactivation in subjects on suppressive therapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1936-45.
- Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005, 366: 549-55.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The „Mortalité 2000 and 2005“ surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS* 2008, 48:590-8.
- Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011, 25:885-97.
- Lindkvist A, Edén A, Norström MM, et al. Reduction of the HIV-1 reservoir in resting CD4+ T-lymphocytes by high dosage intravenous immunoglobulin treatment: a proof-of-concept study. *AIDS Res Ther* 2009, 6:15.
- Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. *Antivir Ther* 2012, 17:355-64

- Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet* 2010, 376:340-5.
- Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.
- Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:136-44.
- Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010, 24:1867-76.
- Luna MM, Llibre J, Larrousse M, et al. Immune activation markers during raltegravir intensification of a HAART regimen in subjects with persistent HIV-1 viral suppression. Abstract 574, 16th CROI 2009 Montréal.
- Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Apr 4. [Epub ahead of print]
- Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J AIDS* 2000, 25:36-43.
- Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathog* 2007, 3:e46.
- Markowitz M, Evering T, Caskey M, et al. A randomized open-label trial of 5-drug vs 3-drug standard PI-based cART initiated during acute and early HIV-1 infection: 48-week Results. Abstract 148LB, 18th CROI 2011, Boston.
- Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 2005;19:1065-1069.
- Massanella M, Buzon M, Puig J, et al. Effect of RAL Intensification in HAART-suppressed Subjects without Proper CD4 T Cell Recovery. Abstract 545, 18th CROI 2011, Boston.
- Matalon S, Palmer BE, Nold MF, et al. The Histone Deacetylase Inhibitor ITF2357 Decreases Surface CXCR4 and CCR5 Expression on CD4+ T-Cells and Monocytes and is Superior to Valproic Acid for Latent HIV-1 Expression in Vitro. *J AIDS* 2010 Mar 17.
- May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
- McMahon D, Jones J, Wiegand A, et al. Short-Course Raltegravir Intensification Does Not Reduce Persistent Low-Level Viremia in Patients with HIV-1 Suppression during Receipt of Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 15.
- Mexas A, Pappasavvas E, Azzone L, et al. Concurrent Measurements of Total and Integrated HIV DNA Provide Insight into the Mechanism of Reduced Reservoir Size in an Interferon-alpha followed by Structured Treatment Interruption Trial. Abstract 374, 19th CROI 2012, Seattle.
- Miller LG, Golin CE, Liu H, et al. No evidence of an association between transient HIV viremia („Blips“) and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *J Infect Dis* 2004, 189:1487-96.
- Mira JA, Macias J, Nogales C, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002, 7:251-6.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22-9.
- Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007;370:407-13.
- Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 288-93.
- Morlat P, Roussillon C, Hénard S, et al. Evolution of the Causes of Death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: Results of the French National Survey „ANRS EN20 Mortalité 2010“. Abstract 1130, 19th CROI 2012, Seattle.
- Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007;21:2315-21.
- Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012, 26:335-43.
- Napolitano LA, Schmidt D, Gotway MB, et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults. *J Clin Invest* 2008;
- Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004, 9:335-42.
- Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-29.
- Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1030-7.
- Nottet HS, van Dijk SJ, Fanoy EB, et al. HIV-1 can persist in aged memory CD4+ T lymphocytes with minimal signs of evolution after 8.3 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2009, 50:345-53.
- Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011, 6:e22698.

- Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
- Papasavvas E, dawany N, Azzone L, et al. Immune Correlates of Sustained IFN-alpha-mediated Suppression of HIV Replication: Association with IFN-alpha-mediated Signaling and Increased NK Cell Responses. Abstract 93, 19th CROI 2012, Seattle.
- Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS* 2001, 15: 2379-84.
- Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-5.
- Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50.
- Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001, 183:1328-35.
- Podsadecki TJ, Vrijens BC, Toussef EP, Rode RA, Hanna GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *JID* 2007;196:1773-8.
- Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 91-7.
- Porter K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes over time in the risk of death following HIV seroconversion compared with mortality in the general population. Abstract 14, 15th CROI 2008, Boston.
- Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999, 13:1873-80.
- Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J AIDS* 2006; 43: 535-40.
- Puertas M, Llibre J, Ballesterio M, et al. Effect of Maraviroc Intensification on the Decay of HIV-1 DNA in PBMC and Residual Viremia of Recently Infected Patients Initiating Treatment with Raltegravir plus Tenofovir/Emtricitabine: A 48-Week Randomized Study. Abstracts 351, 19th CROI 2012, Seattle.
- Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998, 12: 1619-24.
- Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2:330-5.
- Rasmussen R, Søgaard T, Melchjorsen J, et al. The Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) panobinostat (LBH589) Stimulates HIV-1 Expression More Potently than Other HDACi in Clinical Use and Disrupts HIV Latency at Clinically Achievable Concentrations. Abstract 370, 19th CROI 2012, Seattle.
- Reigadas S, Andréola ML, Wittkop L, et al. Evolution of 2-long terminal repeat (2-LTR) episomal HIV-1 DNA in raltegravir-treated patients and in vitro infected cells. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:434-7.
- Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J AIDS* 2003; 34: 379-86.
- Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76.
- Richman DD, Margolis DM, Delaney M, et al. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009, 323:1304-7.
- Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis* 2009, 48:350-61.
- Routy J, Tremblay C, Angel J, et al. Valproic acid in association with highly active antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. *HIV Med*. 2012 Jan 26.
- Saksena NK, Potter SJ. Reservoirs of HIV-1 in vivo: implications for antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003; 5:3-18.
- Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 2007;316:1912-5.
- Sauzullo I, Lichtner M, Mengoni F, et al. Effect in vitro of CCR5 Antagonists on Innate Immune System: Maraviroc Inhibits the Migration of Neutrophils, Macrophages, and DC. Abstract 512, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Shan L, Deng K, Durand C, et al. Elimination of the Latent Reservoir for HIV-1 Requires Induction of Cytolytic T Lymphocyte Responses. Abstract 153, 19th CROI 2012, Seattle.
- Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. *Nat Med* 2000, 6: 76-81.
- Shen L, Peterson S, Sedaghat AR, et al. Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nat Med* 2008, 14:762-6.
- Sigal A, Kim JT, Balazs AB, Dekel E, Mayo A, Milo R, Baltimore D. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature* 2011, 477:95-8.
- Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.
- Siliciano JD, Lai J, Callender M, et al. Stability of the latent reservoir for HIV-1 in patients receiving valproic acid. *J Infect Dis* 2007;195:833-6.
- Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.
- Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004, 190:1860-8.
- Smith K, Aga E, Bosch RJ, Valdez H, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18:1953-6.

- Spivak A, Andrade A, Hoh R, et al. Safety and Feasibility of Using Disulfiram to Enhance HIV Transcription among Long-term ARV-treated Adults: Preliminary Results from a Pilot Study. Abstract 369, 19th CROI 2012, Seattle.
- Steel A, Clark S, Teo I, et al. No change to HIV-1 latency with valproate therapy. *AIDS* 2006; 20: 1681-2.
- Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
- Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. *AIDS* 2009, 23:1911-3.
- Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005, 366:378-84.
- Sungkanuparth S, Overton ET, Seyfried W, et al. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis*, 41:1326-32.
- Taiwo B, Gallien S, Aga E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011, 204:515-20.
- Taiwo B, Hunt P, Gandhi R, et al. Immune Activation in HIV-1 Patients Experiencing Transiently Detectable Viremia During ART. Abstract 276, 19th CROI 2012, Seattle.
- Tan R, Westfall AO, Willig JH, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2008, 47:553-8.
- Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS* 2001, 15:1749-56.
- Tesselaar K, Miedema F. Growth hormone resurrects adult human thymus during HIV-1 infection. *J Clin Invest* 2008;
- Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14:971-8.
- Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. *BMC Infect Dis* 2011, 11:23
- van Sighem AL, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F; ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010, 24:1527-35.
- Vitiello P, Merlini E, Colella E, et al. Maraviroc as Intensification Strategy in Immunological Non-responder HIV+ Patients with Virologic Success on HAART. Abstract 630, 19th CROI 2012, Seattle.
- Wightman F, Ellenberg P, Churchill M, Lewin SR. HDAC inhibitors in HIV. *Immunol Cell Biol* 2012, 90:47-54.
- Wilkin T, Lalama C, Tenorio A, et al. Maraviroc intensification for suboptimal CD4+ cell response despite sustained virologic suppression: ACTG 5256. Abstract 285, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Xing S, Bhat S, Zhang, et al. Novel Structurally Related Compounds Reactivate Latent HIV-1 in a Bcl-2 Transduced Primary CD4+ T Cell Model without Inducing Global T Cell Activation. Abstract 156, 19th CROI 2012, Seattle.
- Yilmaz A, Verhofstede C, D'Avolio A, et al. Treatment Intensification Has no Effect on the HIV-1 Central Nervous System Infection in Patients on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J AIDS* 2010, 55:590-6. [Epub ahead of print]
- Yukl SA, Shergill AK, McQuaid K, et al. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:2451-60.
- Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340: 1605-13.
- Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011, 203:364-71.

6.5. Wann mit ART anfangen?

CHRISTIAN HOFFMANN

„It's the most important question in HIV therapy“ (A. Fauci)

Die Indikation für die antiretrovirale Therapie steht auf drei Säulen: Klinik, CD4-Zellen und Viruslast. Sie sind die wichtigsten Entscheidungshilfen bei der Frage, ob eine ART begonnen werden soll oder noch gewartet werden kann. Es scheint auf den ersten Blick einfach zu sein: Je kränker der Patient, je niedriger die CD4-Zellen und je höher die Viruslast, desto höher ist das AIDS-Risiko (Mellors 1997, Lyles 2000) – und umso dringlicher die Therapieindikation.

Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn wird dennoch weiter kontrovers diskutiert. Gegen das AIDS-Risiko muss das Risiko viraler Resistenzen und, wahrscheinlich relevanter, Langzeittoxizitäten aufgerechnet werden. Diese Risiken und die Erkenntnis, dass eine Eradikation bis auf weiteres nicht möglich sein wird, führten dazu, dass nationale und internationale Therapie-Empfehlungen in den letzten Jahren immer wieder modifiziert wurden. In der Tabelle 5.1 sind aktuelle Empfehlungen aus den USA, Europa und Deutschland aufgeführt. Gerade bei Patienten mit hohen CD4-Zellen gibt es bemerkenswerte Unterschiede.

Tabelle 5.1: Verschiedene Leitlinien zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

Klinisch	CD4-Zellen/ μ l	Der ART Beginn ist....
CDC B+C	Alle Werte	„zu empfehlen“ (DHSS, DÖ, EACS)
CDC A	< 350	„zu empfehlen“ (DHSS, DÖ, EACS)
CDC A	350–500	„zu empfehlen“ (DHSS) „bei Zusatzkriterien* ratsam, sonst vertretbar“ (DÖ) „zu erwägen“, „zu empfehlen“ bei u.a. Hepatitis, Malignomen“ (EACS)
CDC A	> 500	„zu empfehlen“ (moderater Empfehlungsgrad), „stark“ u.a. „bei Hepatitis-Koinfektion“ (DHSS) „bei Zusatzkriterien vertretbar, sonst im allgemeinen abzulehnen“ (DÖ) „zu verschieben“, aber: „zu empfehlen“ aber bei u.a. Hepatitis, Malignomen“ (EACS)

DHHS: US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. März 2012. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

DÖ: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-Infektion. März 2010. <http://www.daignet.de>
*Als Zusatzkriterien gelten eine Viruslast über 100.000 Kopien/ml, HCV- oder HBV-Infektion, Alter über 50 Jahre, Framingham-Score über 20 %/10 Jahre, sowie eine rasch sinkende CD4-Zellzahl.

EACS: European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Oktober 2011. <http://www.eacs.eu>

Auch die Behandlungspraxis ändert sich stetig. In Europa hatte sich die mediane CD4-Zahl zu ART-Beginn in den letzten Jahren bei 200/ μ l eingependelt, nachdem sie 1998 noch bei 270/ μ l lag (May 2006). Allerdings ist in jüngster Zeit wieder ein gegenläufiger Trend zu beobachten: das Pendel schwingt zurück. Angesichts der immer besseren, verträglicheren Medikamente wird wieder früher begonnen. In Ressourcen-armen Ländern wird allerdings weiterhin deutlich unter 200 CD4-Zellen/ μ l angefangen (Mugglin 2012).

Einig sind sich die Leitlinien derzeit, dass alle symptomatischen Patienten und solche mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μl behandelt werden müssen. Seit einiger Zeit haben zudem die meisten Leitlinien 350 statt 200 CD4-Zellen/ μl als definitive Grenze für den Therapiebeginn festgelegt, in den USA gelten mittlerweile sogar schon 500 CD4-Zellen/ μl als Grenze. Mangels randomisierter Studien stützt man sich bei diesen Empfehlungen auf Kohortenstudien, Metaanalysen und Datenbanken. Diese Daten sind jedoch nicht unproblematisch, weil sie oft wesentliche Aspekte wie Compliance nicht erfassen und heterogene Patientenpopulationen betreffen. Eine Cochrane-Analyse kam zu dem Schluss, dass es eine lediglich „Evidenz moderater Qualität dafür gibt, dass der ART-Beginn bei CD4-Zahlen oberhalb von 200 oder 250/ μl die Mortalität bei asymptomatischen Patienten reduziert“ (Siegfried 2010).

Leitlinien können deshalb nur Anhaltspunkte sein. Sie sind keine in Stein gemeißelten Gesetze. Obwohl sie durchaus wissenschaftlich begründet sind – in der Realität muss, bedingt durch zum Beispiel Komorbiditäten oder psychosozialer Situation, bisweilen von den Leitlinien abgewichen werden. Eine ART darf auch früher, kann individuell aber auch später begonnen werden. Nicht zuletzt muss der Patient auch bereit sein, die ART einzunehmen. Gerade bei der – neudeutsch „Readiness“ – sind besonders die Erfahrung und das Fingerspitzengefühl des HIV-Behandlers gefragt.

Wie hoch ist das Progressions-Risiko?

Es macht Sinn, sich das aktuelle Risiko eines Patienten, an AIDS zu erkranken, zu vergegenwärtigen, sofern keine ART begonnen wird. In Tabelle 5.2 sind (ausgewählte) Risiken für AIDS innerhalb der nächsten sechs Monate aufgeführt, die aus über 3.000 Patienten aus der „Prä-HAART-Ära“ ermittelt wurden (Phillips 2004). Die Spannweite des Progressionsrisikos, lediglich berechnet aus Alter, CD4-Zellzahl und Viruslast, reicht von fast 0 bis fast 50 %. Dies verdeutlicht, wie hilfreich diese Surrogatmarker sind, um die Therapieindikation zu stellen.

Tabelle 5.2: Das prozentuale Risiko, innerhalb von 6 Monaten *ohne Therapie* an AIDS zu erkranken, nach Alter, Höhe der Viruslast und CD4-Zellen (Daten aus der „Prä-HAART-Ära“)

	100 CD4/ μl	200 CD4/ μl	350 CD4/ μl
35 Jahre			
Viruslast 10.000 Kopien/ml	5,3	2,0	1,1
Viruslast 100.000 Kopien/ml	10,6	4,1	2,3
55 Jahre			
Viruslast 10.000 Kopien/ml	10,7	4,6	1,8
Viruslast 100.000 Kopien/ml	20,5	9,2	3,6

Aus: Phillips A, CASCADE Collaboration. AIDS 2004, 18:51-8.

Aber auch nach Beginn mit ART bleiben sehr unterschiedliche Risiken bestehen. Tabelle 5.3 zeigt ausgewählte Risiken nach Therapiebeginn für verschiedene Altersgruppen. Die Daten für diese Kalkulationen wurden aus 12 Kohorten in Europa und Nordamerika ermittelt, in denen weit über 20.000 Patienten zwischen 1995 und 2003 eine ART begonnen hatten (May 2007). Zu beachten ist, dass diese Angaben nur für asymptomatischen Patienten ohne intravenösen Drogenkonsum gelten. Bei bereits bestehender AIDS-Erkrankung oder Drogenkonsum können die Progressionsrisiken zum Teil deutlich ansteigen. Auf der anderen Seite ist es angesichts der alten und teilweise noch aus den Anfängen der ART stammenden Daten denkbar, dass die Risiken heute, angesichts der besseren Kombinationen, niedriger sind. Auch der Umstand, dass Unterbrechungen der ART nicht berücksichtigt wurden (jeder Patient,

der eine Therapie begann, galt als kontinuierlich behandelt), könnte dazu führen, dass das Progressionsrisiko etwas überschätzt wird. Die in der Tabelle angegebenen Risiken sind somit sicherlich nur grobe Richtwerte. Sie können aber mitunter in der Diskussion mit dem Patienten eine Argumentationshilfe sein. Andererseits sollte man die Patienten auch nicht verängstigen oder unter Druck setzen.

Ein Problem vieler Kohortenstudien liegt oft darin, dass der individuelle Erfolg der ART nicht berücksichtigt wird. Eine Analyse von fast 10.000 Patienten, in der neben den Baseline-Werten auch die Werte nach jeweils sechs Monaten in die Berechnungen aufgenommen wurde (Chene 2003), kam zu dem Resultat: vor allem der ART-Erfolg ist für das Risiko entscheidend, später an AIDS zu erkranken und/oder zu sterben. Die Ausgangswerte spielten eher eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 5.3: Das prozentuale Risiko, innerhalb des nächsten Jahres (in Klammern: innerhalb der nächsten 5 Jahre) nach *Beginn mit ART* an AIDS zu erkranken oder zu sterben. Risiko gilt für Patienten ohne AIDS und ohne intravenösen Drogenkonsum

	< 25 CD4/μl	25–49 CD4/μl	50–99 CD4/μl	100–199 CD4/μl	200–350 CD4/μl	> 350 CD4/μl
16–29 Jahre						
VL<100.000	10 (19)	8 (17)	7 (16)	5 (11)	2 (7)	2 (6)
VL>100.000	12 (23)	10 (21)	9 (19)	6 (13)	3 (8)	2 (7)
30–39 Jahre						
VL<100.000	12 (22)	10 (19)	8 (18)	5 (12)	3 (8)	2 (6)
VL>100.000	14 (26)	12 (23)	10 (22)	6 (15)	3 (10)	2 (8)
40–49 Jahre						
VL<100.000	13 (25)	11 (22)	10 (20)	6 (14)	3 (9)	2 (7)
VL>100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4(11)	3 (9)
ab 50 Jahre						
VL<100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4 (11)	3 (9)
VL>100.000	19 (35)	16 (31)	14 (29)	9 (21)	5 (13)	3 (11)

VL = Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml)

Aus: <http://www.art-cohort-collaboration.org>

Wer es für den Einzelfall genau wissen will, kann das individuelle Progressionsrisiko anhand weniger Parameter auf www.art-cohort-collaboration.org bestimmen (May 2007). Es ist auf dieser Website auch möglich, das Risiko 6 Monate nach Beginn der ART auch im Hinblick auf den Therapieerfolg erneut zu berechnen.

Erfahrungen aus der Praxis

Selbst bei eindeutiger ART-Indikation sollte vorab geklärt werden, ob der Patient wirklich bereit ist, eine Therapie anzufangen. Nicht auf das Anfangen, sondern auf das Durchhalten kommt es an. Mitunter wird die Entscheidung vorschnell getroffen. Einem Patienten bei der ersten Vorstellung gleich eine ART zu verschreiben, ist meist unklug. Man sollte sich ein Bild von dem Patienten machen und versuchen, etwas über seine Lebensweise und Motive zu erfahren, warum er zum Arzt gegangen ist und was er eigentlich erwartet.

Oft kommt es vor, dass sich Patienten unnötig unter Druck setzen oder gesetzt werden. Ein einziger gesunkener CD4-Wert, eine „verschleppte“ Grippe, die auf ein geschwächtes Immunsystem hinzudeuten scheint („früher hatte ich so etwas nicht“), Frühjahrsmüdigkeit, eine neue Studie, ein viel versprechendes Medikament aus der Zeitung („von den Eintrittshemmern habe ich viel gehört“), ein Partner, der mit einer

Therapie begonnen hat – dies sind keine Therapie-Indikationen. Insbesondere Patienten aus anderen Kulturen ist es oft schwer vermittelbar, dass nicht jeder Mensch mit einer HIV-Infektion sofort eine Therapie benötigt.

Auf der anderen Seite sollte der Wunsch des Patienten nach einer Therapie respektiert werden. Jemandem, der nach ausführlicher Diskussion eine antiretrovirale Therapie beginnen möchte, obwohl die Werte eher noch ein Zuwarten rechtfertigen würden, sollte man diese nicht vorenthalten. So manchem Patienten kann die ART auch psychologischen Halt geben. Nicht jeder schläft ruhig in dem Wissen, dass in seinem Körper täglich ein paar Hundert Millionen Viren produziert und große Mengen Helferzellen zerstört werden.

Wenn ein Urlaub ansteht, sollte, sofern die Werte nicht zu schlecht sind, besser gewartet werden, da Therapieerfolg und Nebenwirkungen aus der Ferne nicht überwacht werden können. Andererseits werden vom Patienten bisweilen immer wieder neue Begründungen (beruflicher Stress, Prüfungen, Arbeitswechsel) vorgeschoben. Viele Patienten haben Angst vor AIDS, aber oft genauso große Angst vor der Therapie („Pillen sind der Anfang vom Ende!“). Oft bestehen mangels Information absurde Vorstellungen – der Beginn einer Therapie bedeutet nicht, dass man täglich Infusionen bekommt und arbeitsunfähig wird! Was er ungefähr bedeutet, sollte daher jedem Patienten auch dann klargemacht werden, wenn noch gar keine ART notwendig ist. Es macht zudem Sinn, gerade mit zögerlichen Patienten rechtzeitig individuelle Schwellenwerte zu definieren, bei deren Unterschreitung die ART begonnen wird. Unsere Erfahrung ist, dass die Patienten dann motivierter sind.

Meistens kann und sollte man sich also Zeit lassen. Der Patient mit der besten Compliance ist der informierte Patient! Es empfiehlt sich, Patienten mehrfach einzubestellen, um sie emotional auf die ART vorzubereiten. Nur zwei Situationen bilden eine Ausnahme: die akute HIV-Infektion (siehe das entsprechende Kapitel) und ein schwerer Immundefekt (siehe unten). Aber: auch dann geht es nicht um ein, zwei Tage, auch dann will eine Therapie vorbereitet sein. Kommt der Patient überhaupt wieder? Wir beginnen in diesen Fällen mit einer PCP-Prophylaxe und nutzen die ersten Tage für Untersuchungen (Funduskopie! Röntgen-Thorax, Sonografie) und Informationsgespräche, in denen geklärt wird, ob der Patient für Studien in Frage kommt. Auch sollte man sich ein Bild von der psychosozialen Situation machen. Bedürfnisse hinsichtlich der Pillenzahl und der Einnahmemodalitäten sollten angesprochen werden. Erst wenn diese Dinge geklärt sind, wird mit ART begonnen.

Wir tendieren außerdem dazu, bei Patienten über 50 Jahre früher mit der ART zu beginnen, da die immunologische Regenerationskapazität älterer Menschen deutlich reduziert ist (Lederman 2002, Grabar 2004). Mehr noch: Das OI-Risiko ist abhängig vom Lebensalter (Phillips 2004). Ein Beispiel aus der oben erwähnten CASCADE-Studie (Tabelle 5.3) mag das verdeutlichen: Ein 25-jähriger Patient mit 100 CD4-Zellen/ μ l und einer Viruslast von 100.000 Kopien/ml hat ein Risiko von ungefähr 10 %, innerhalb von sechs Monaten an AIDS zu erkranken – mit 55 Jahren besteht ein ähnliches Risiko schon bei 150 CD4-Zellen/ μ l und 30.000 Kopien/ml. Auch in der Tabelle 5.3 zeigt sich eine deutliche Altersabhängigkeit. Mittlerweile haben viele Leitlinien, darunter auch die Deutsch-Österreichischen, darauf hingewiesen, dass Patienten über 50 Jahren auch schon bei hohen CD4-Zellen eine Therapie angeboten werden sollte. Auch bei Hepatitis-Koinfektionen, HIV-assoziiierter Nephropathie, aber auch bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder malignen Erkrankungen empfehlen Leitlinien auch bei hohen CD4-Zellen den Therapiebeginn.

Praktische Hinweise zum Therapiebeginn

Unterhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l und bei AIDS

- Zügig mit ART beginnen! Das Ende einer PCP-Therapie muss nicht abgewartet werden
- Sich trotzdem Zeit nehmen, um den Patienten kennen zu lernen (warum kommt er so spät?), zu untersuchen, aufzuklären und Prophylaxen zu beginnen

Zwischen 200 und 350 CD4-Zellen/ μ l

- Hier hat man etwas mehr Zeit
- Ängste und Vorbehalte des Patienten vor der Therapie ansprechen
- Möglichst kein Therapiestart vor einem Urlaub oder anderen großen Ereignissen, aber sich auch nicht ewig vom Patienten verträsten lassen

Oberhalb von 350 CD4-Zellen/ μ l

- Auch hier frühzeitig über ART sprechen, damit sich der Patient zumindest grob etwas darunter vorstellen kann
- Rechtzeitig Schwellenwerte definieren, bei deren Unterschreitung man eine ART beginnen würde (nach den Leitlinien heute 350/ μ l)
- Nicht nur die absoluten CD4-Zellen bewerten – auch auf andere individuelle Faktoren achten: Koinfektion? Alter > 50? Malignome? Schwangerschaft? Dann früher beginnen!
- Patientenwunsch nach Therapiebeginn respektieren
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine klinische Studie in Frage kommt!

Sinnvoll ist auch, dass neben den absoluten auch die prozentualen CD4-Zellen beachtet werden. Bei hohen absoluten Werten sind die CD4-Prozente ein wichtiger Prädiktor für das AIDS-Risiko. So war das Progressionsrisiko oberhalb 350 CD4-Zellen/ μ l in einer Studie um das Vierfache erhöht, wenn sie unter 17 % lagen (Hulgan 2005). Allerdings gibt es auch Studien, die lediglich ein schlechteres immunologisches Ansprechen, nicht aber ein klinisches Risiko bei Patienten fanden, deren relativen CD4-Zellen im Vergleich zu den absoluten Werten ungewöhnlich niedrig lag (Gompels 2008).

Nicht vergessen werden sollte letztlich, dass CD4-Zellen letztlich nur ein Surrogatmarker sind. Sie sind als „Surrogat“, als Ersatz für klinische Endpunkte gedacht. Deshalb können sie die klinische Realität nur ungefähr wiedergeben. Obwohl sie dies meist ganz hervorragend tun und obwohl die CD4-Zellen sicherlich einer der besten Surrogatmarker in der Medizin überhaupt sind: Sie sind nicht alles. Der Patient muss auch untersucht werden!

Asymptomatische Patienten über 200 CD4-Zellen/ μ l

200-350 CD4-Zellen/ μ l: Bei dieser Patientengruppe empfehlen die Leitlinien durchweg einen Therapiebeginn. Auch wenn randomisierte Studien mit ausreichender Power fehlen und das Erkrankungsrisiko gering ist – langfristig ist das AIDS-Risiko erhöht (Emery 2008). Man sollte sich nicht in Sicherheit wiegen. Wir haben Patienten gesehen, die in diesen CD4-Bereichen ein Kaposi-Sarkom, eine PML oder ein Lymphom entwickelt haben. Als grober Anhaltspunkt für das individuelle Risiko genügt ein Blick in den oben beschriebenen Kalkulator (May 2007): Ein 45-jähriger, asymptomatischer Patient mit 200–350 CD4-Zellen/ μ l, einer Viruslast unter 100.000 Kopien/ml und ohne Drogenkonsum hat nach ART-Beginn ein AIDS/Sterbe-Risiko von 3,1 % nach einem Jahr, nach fünf Jahren von 8,7 %. Bei über 350 CD4-Zellen/ μ l zu ART-Beginn verringern sich die Risiken bei dem gleichen Patienten auf 2,0 % und 7,3 %. Ist der Patient über 50 Jahre alt und liegt die Viruslast über 100.000 Kopien/ml, verringert sich das Fünfjahresrisiko von 13,1 % auf 11,0 %. Diese „Reduktion“ um

1 oder 2 % mag auf den ersten Blick marginal erscheinen. Und dennoch: In der heutigen Zeit gut verträglicher ART ist ein solches Risiko, an AIDS zu erkranken oder zu sterben, relevant geworden. Ist an Lebensqualität wirklich etwas gewonnen, um die Patienten ohne Not der AIDS-Gefahr auszusetzen? Was wird durch ein, zwei oder drei therapiefreie Jahre, die man jetzt vielleicht noch „herausholen“ kann, über einen Zeitraum von zwanzig oder dreißig Jahren tatsächlich an Langzeittoxizitäten eingespart? Je weniger Sorge man um letztere haben muss, umso früher wird man ART in Zukunft einsetzen.

Eine randomisierte Studie aus Haiti zeigte, dass ein sofortiger Beginn auch in den so genannten Entwicklungsländern Sinn macht: Bei 812 Patienten mit 200–350 CD4-Zellen/ μ l traten unter sofortiger ART nur 6 Todesfälle auf, verglichen mit 23 in der Gruppe, die erst mit ART begann. Auch die Zahl der inzidenten TBC-Fälle wurde signifikant reduziert, und zwar von 36 auf 18 (Severe 2010).

Neue Daten lieferte kürzlich dazu HTPN-052, eine Studie an insgesamt 1763 HIV-diskordanten Paaren in USA, Afrika und Asien. Die HIV-infizierten Partner mussten antiretroviral unbehandelt sein und CD4-Zellen zwischen 350 und 550/ μ l haben. Sie wurden dann randomisiert, entweder sofort oder erst bei Absinken der CD4-Zellen unter 250/ μ l oder dem Auftreten von AIDS (also jeweils recht spät!) mit ART zu beginnen (Cohen 2011). Obwohl in dieser Studie die HIV-Transmissionen der primäre Endpunkt waren, waren in einer Zwischenauswertung schwere HIV-Erkrankungen und Todesfälle in der Gruppe der sofortigen ART signifikant erniedrigt (45 versus 60, $p=0.01$). Allerdings wurde dieser Unterschied vor allem durch extrapulmonale Tuberkulosen verursacht (3 versus 17), die zudem zu 55 % in Indien beobachtet werden.

Über 350 CD4-Zellen/ μ l: für diese Patienten gilt in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein Therapiebeginn „vertretbar“, bei bestimmten Zusatzfaktoren „im allgemeinen ratsam (z.B. Hepatitis-Koinfektion, ältere Patienten über 50). In den USA wird ein Beginn zumindest bis 500 CD4-Zellen/ μ l uneingeschränkt empfohlen.

Es scheint auch oberhalb dieses Wertes schon ein eng mit den CD4-Zellen zusammenhängendes Risiko für AIDS oder Tod zu bestehen. In einer großen britischen Kohorte therapienaiver Patienten betrug das Risiko pro 1.000 Patientenjahre 24,9 bei 350–499 CD4-Zellen/ μ l, verglichen mit 15,4 bei 500–649 und 9,6 bei mehr als 650 CD4-Zellen/ μ l. In der amerikanischen HOPS-Kohorte gab es Hinweise für einen Überlebensvorteil, wenn mit der ART oberhalb von 350 CD4-Zellen/ μ l begonnen wurde (Palella 2003). Allerdings wurden dort auch Patienten berücksichtigt, die nur eine Mono- oder Zweifachtherapie begonnen hatten. Mit den heutigen Therapien wäre ein Unterschied möglicherweise nicht mehr sichtbar gewesen. Das Mortalitätsrisiko war zudem gering. Nach neueren Daten (Lichtenstein 2006) betrug es bei 200–349 CD4-Zellen/ μ l 15,9/1.000 Personenjahre (350–500/ μ l: 11,5; über 500/ μ l: 7,5). In einer neuen Studie aus den USA wurden insgesamt rund 17.517 asymptomatische Patienten ausgewertet, die zwischen 1996 und 2005 erstmals eine ART begonnen hatten (Kitahata 2009). In dieser sehr komplexen (für den Laien nicht nachvollziehbaren) Analyse ergab sich ebenfalls ein Vorteil schon oberhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l. Andere Studien fanden dagegen keinen solchen Vorteil (Sterling 2003). Dies galt auch für die große ART-Cohort-Collaboration, in der über 20.000 Patienten aus 15 überwiegend aus Europa stammenden Kohorten untersucht wurden, die nach 1997 mit einer ART angefangen hatten. Oberhalb von 450 CD4-Zellen/ μ l zeigte sich kein Vorteil einer frühen Therapie (Sterne 2009).

Bringt also, ketzerisch formuliert, ein früher Therapiebeginn nur einen Vorteil in den USA, nicht aber in Europa? Oder sind – wahrscheinlicher – methodische Probleme, die Kohortenanalysen trotz oder gerade wegen der notwendigen statistischen Winkelzüge mit sich bringen, der Grund für diese Diskrepanz? Die Diskussion bleibt span-

nend. Eine weltweite, randomisierte Studie zum optimalen Therapiebeginn bei asymptomatischen Patienten mit guten CD4-Zellen ist daher dringend notwendig. In die so genannte START-Studie werden seit 2009 weltweit rund 3.000 Patienten mit mehr als 500 CD4-Zellen/ μ l aufgenommen. Die eine Hälfte wird sofort mit ART beginnen, die andere Hälfte warten, bis die CD4-Zellen unter 350 CD4-Zellen/ μ l gefallen sind oder Symptome auftreten. Erste Daten wird es vermutlich in zwei bis drei Jahren geben. Wichtig ist, dass bei allen asymptomatischen Patienten mit vermeintlich guten Werten diese trotzdem regelmäßig kontrolliert werden. Auch sollte man nicht nur auf die absolute CD4-Zellzahl, sondern auch auf andere Dinge achten, siehe dazu auch den folgenden Kasten.

Faktoren, auf die auch bei guten CD4-Zellen geachtet werden sollte

- Ist eine fallende Tendenz erkennbar: wie rasch ist der Abfall? → immer auch relative Werte (Prozente) und CD4/CD8-Ratio beachten, oft schwanken die absoluten Werte erheblich
- Angesichts dieser Schwankungen sollte ein einzelner CD4-Zellwert immer kontrolliert werden, bevor mit einer Therapie begonnen wird
- Wie hoch ist die Viruslast, passt das Bild zusammen? → bei niedriger Viruslast (< 10.000 Kopien/ml) sind „echte“ CD4-Zellzahl-Abfälle eher ungewöhnlich
- Von was für Werten kommt der Patient? → jemand, dessen CD4-Zellen immer bei 1.000 lagen und jetzt auf 350 abgesunken ist, hat wahrscheinlich einen deutlicheren Immundefekt als jemand, der von 450 CD4-Zellen kommt
- Wie bereit ist der Patient für eine Therapie, wie gut informiert, wie compliant ist er? → je ablehnender und ängstlicher er ist, umso mehr Zeit muss man sich lassen und umso besser den Therapiestart in Gesprächen vorbereiten
- Wie alt ist der Patient? Die immunologische Regenerationskapazität nimmt mit zunehmendem Alter ab → je älter, umso früher beginnen
- Liegen nicht doch Symptome vor, die der Patient nicht bemerkt oder erwähnenswert findet → regelmäßig körperlich untersuchen! OHL, Mundsoor, Mykosen etc?
- Ein Abfall von mehr als 50–100 CD4-Zellen/ μ l pro Jahr ist zu viel! Bei diesen Patienten nicht zu lange warten!

Late Presenter: AIDS und/oder unter 200 CD4-Zellen/ μ l

Trotz dramatisch verbesserter Behandlungsmöglichkeiten stellen sich viele Patienten erst sehr spät im Verlauf ihrer HIV-Infektion vor. Für diese Patienten stellt sich die Frage nach dem optimalen Therapiestart nicht, denn er ist mehr oder weniger dringend indiziert. Obwohl bislang nicht eindeutig definiert, hat sich dafür auch hierzulande der neudeutsche Begriff vom „Late Presenter“ etabliert. Meistens gilt eine CD4-Zellzahl unterhalb 200/ μ l und/oder eine manifeste AIDS-Erkrankung bei der HIV-Diagnose als Kriterium für Late Presenter. Was „bei der HIV-Diagnose“ bedeutet, ist allerdings unterschiedlich weit gefasst und reicht von drei Monate bis drei Jahre. Zudem unterscheiden einige Autoren von „late presenters“ noch „late testers“, „very late presenters“ oder auch „long-term non-presenters“.

Auf der 2. Konferenz „HIV in Europe“ wurde im November 2009 postuliert, dass zukünftig alle Patienten mit einer CD4-Zellzahl unterhalb 350/ μ l bei der Erstvorstellung als Late Presenter gelten sollen (Antinori 2011). In den USA, aber wahrscheinlich auch in anderen Ländern, ist das immer noch mehr als die Hälfte der Patienten (Althoff 2011). Ob sich diese gesundheitspolitisch sinnvolle Definition – die Patienten kommen „spät“, weil sie den empfohlenen Schwellenwert für den Therapiebeginn bereits unterschritten haben – bewähren wird, wird sich zeigen. Für

die klinische Forschung wirft sie eher Probleme auf, da so sehr heterogene Patientengruppen zusammen geführt werden. Im Folgenden beschränkt sich der Begriff daher auf Patienten mit AIDS oder mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l.

Inzidenz und Risikofaktoren einer späten HIV-Diagnose

Wie häufig sind Late-Presenter? Mangels einer einheitlichen Definition werden aktuell in Europa bzw. den USA Raten von 10–44 % berichtet, bei einer zuletzt insgesamt leicht rückläufigen Tendenz (Tabelle 5.4).

Verlässliche, exakte Daten für Deutschland liegen nicht vor. Die großen Kohorten-Projekte (Clin Surv, Kompetenznetz) geben nur ein ungenaues Bild, da der Einschluss in die jeweilige Kohorte nicht mit dem Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose gleichzusetzen ist. Auch die im Rahmen der Routine-HIV-Surveillance dem Robert-Koch-Institut gemeldeten Daten zum CDC-Stadium und zur CD4-Zellzahl bleiben unscharf, da HIV-Diagnose und CD4-Zellmessung meist zu unterschiedlichen Zeitpunkten und durch unterschiedliche Ärzte erfolgen. So fehlen bei den Erstmeldungen seit 2001 in 72 % der Fälle die Angaben zur CD4-Zellzahl. Trotz dieser Limitationen ergab eine neue Auswertung der RKI-Daten und der Clin-Surv-Kohorte, dass rund die Hälfte der Patienten unterhalb von 350 CD4-Zellen/ μ l diagnostiziert werden (Zoufaly 2011). Risikofaktoren waren höheres Lebensalter, heterosexueller Infektionsweg und Migrationshintergrund. Ein leicht rückläufiger Trend über die Zeit zeigte sich bei den MSM, bei denen der Anteil mit späterer Diagnose, also unterhalb von 350 CD4-Zellen/ μ l, zwischen 1999 und 2010 von 60 % auf 45 % sank.

Zahlreiche weitere Studien beschäftigten sich in den letzten Jahren mit Risikofaktoren für eine späte Diagnose (Tabelle 5.5). Die wie in Deutschland in vielen Ländern zu beobachtenden Charakteristika (höheres Lebensalter, Migranten, heterosexueller Transmissionsweg) sprechen dafür, dass die Gründe für die späte Diagnose vielschichtig sind. Sie betreffen vermutlich sowohl Patienten (verminderter Zugang zum Gesundheitssystem, mangelnde Aufklärung, Angst vor Stigmatisierung), aber auch die Ärzte bzw. Angehörigen des Gesundheitssystems (u.a. verminderte „HIV-awareness“ bei bestimmten Patientengruppen).

Tabelle 5.4: Häufigkeit später Diagnosen in Europa

Land	Zeitraum (n)	Definition der späten Diagnose	% (ADE)	Trend über die Zeit
Italien (Borghi 2008)	1992–2006 (884)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 3 Mo	39 (24)	Abnahme von 43 auf 35 %
Frankreich (Delpierre 2008)	1996–2006 (6.805)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 1 Jahr	38 (17)	Abnahme von 43 auf 32 %
Spanien (Carnicer 2009)	1987–2006 (6.186)	AIDS < 3 Monate	(44)	K.A.
Großbritannien (HPA 2009)	2008 (7.218)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	32	K.A.
USA (CDC 2009)	1996–2005 (281.421)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 1 Jahr	38	Abnahme von 43 auf 36 %
Großbritannien (UK Chic 2010)	1996–2006 (15.775)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	27 (10)	K.A.
Schweiz (Wolbers 2009)	1998–2007 (1.915)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	31	Kein eindeutiger Trend

Erklärung: ADE = AIDS-definierende Erkrankung. Mo = Monate. K.A. Angabe

Zahlreiche Studien legen den Verdacht nahe, dass auch heute noch selbst bei Hochrisikopatienten zahlreiche Gelegenheiten verpasst werden, HIV früher zu diagnostizieren (Duffus 2009, Jenness 2009). So hatten in London von 263 afrikanischen Patienten im Jahr vor ihrer HIV-Erstdiagnose 76 % ihren Hausarzt aufgesucht. Immerhin 38 % bzw. 15 % waren in einer Ambulanz bzw. stationär behandelt worden (Burns 2008).

Tabelle 5.5: Risikofaktoren für späte Diagnosen in Europa

Land (Referenz)	Risikofaktoren
Italien (Borghini 2008)	Höheres Alter, männliches Geschlecht, ausländische Herkunft
Frankreich (Delpierre 2008)	Alter über 30, Non-MSM, Hepatitis-Koinfektion, HIV-Diagnose vor 2003
Spanien (Carnicer 2009)	Männliches Geschlecht, Alter unter 30 oder über 40, MSM oder heterosexueller Transmissionsweg. Protektiv: IVDU
USA (CDC 2009)	Höheres Alter, männliches Geschlecht, ethnische Herkunft nicht-weiß
Großbritannien (UK Chic 2010)	Heterosexueller Transmissionsweg
Schweiz (Wolbers 2009)	Höheres Alter, ethnische Herkunft nicht weiß. Protektiv: MSM, IVDU, allein lebend
Deutschland (Zoufaly 2011)	Höheres Alter, heterosexuelle Transmission, Migration

Morbidität, Mortalität – Die Folgen einer späten HIV-Diagnose

Bis zu 90 % der AIDS-definierenden Erkrankungen treten heutzutage bei virämischen – also zumeist unbehandelten – Patienten auf. Dies gilt vor allem für klassische opportunistische Infektionen wie PCP oder CMV-Retinitis, aber auch, wenn auch weniger strikt, für Tuberkulose oder Non-Hodgkin-Lymphome (ART CC 2009). In der deutschen Lymphom-Kohorte haben etwa zwei Drittel der Patienten mit neu diagnostiziertem NHL zuvor keine ART erhalten. Bei fast 40 % der Patienten mit dieser AIDS-Erkrankung, die auch heute noch mit der höchsten Mortalität assoziiert ist, werden NHL und HIV-Infektion gleichzeitig diagnostiziert (Hoffmann 2009). In einer britischen Analyse von 387 Todesfällen bei HIV-Patienten in den Jahren 2004/2005, war eine späte HIV-Diagnose für immerhin 24 % aller Todesfälle und für 35 % aller HIV/AIDS-bedingten Todesfälle verantwortlich (Lucas 2008). In einer Kostenanalyse erhöhten sich die Behandlungskosten bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose um 200 % (Krentz 2004). Dies dürfte auch auf das Immundefizienzsyndrom (IRIS) zurückzuführen sein, dass bei Late Presentern häufig ist (siehe *AIDS Kapitel*).

Es besteht kein Zweifel, dass eine späte HIV-Diagnose mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko assoziiert ist. Je schlechter die CD4-Zellen bei Therapiebeginn, desto höher das Risiko (Egger 2002, Sterne 2009). In einer Analyse von therapie-naiven Patienten dreier großer europäischer Kohortenstudien wurden bei weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l zum Therapiebeginn 8,3 neue AIDS-Fälle pro 100 Patientenjahre beobachtet – bei mindestens 350 CD4-Zellen/ μ l waren es lediglich 1,8/100 Patientenjahre. Die Mortalitätsrate war mit 2,9 versus 0,7/100 ebenfalls etwas erhöht (Phillips 2001). Auch viele andere Kohortenstudien fanden einen klaren Zusammenhang zwischen den CD4-Zellen zum Therapiebeginn und den AIDS- und Todesraten (Cozzi-Lepri 2001, Kaplan 2003, Paella 2003, Braitstein 2006). Je niedriger die CD4-Zellen, umso höher bleibt in der Folgezeit, auch über viele Jahre, das

Risiko (Lanoy 2007). So ist bei besonders niedrigen Werten (unter 25 CD4-Zellen/ μ l) selbst sechs Jahre nach ART-Beginn (und wahrscheinlich noch länger) noch eine erhöhte Mortalität zu erkennen (ART CC 2007).

Die Immunrekonstitution ist zudem bei schlechter Ausgangslage selten vollständig – je schlechter das Immunsystem, umso unwahrscheinlicher wird eine komplette Erholung (Garcia 2004, Kaufmann 2005, Gras 2007). Daran ändert auch eine langjährige Virussuppression nichts. In einer Studie an Patienten, die unter ART über wenigstens vier Jahre eine konstant niedrige Viruslast von unter 1.000 Kopien/ml erreicht hatten, verfehlten 44 % der Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l zum ART-Beginn auch nach 7,5 Jahren den Normalwert von 500 CD4-Zellen/ μ l. Für Patienten mit 100–200 CD4-Zellen/ μ l lag das Risiko immerhin noch bei 25 % (Kelley 2009). Neben niedrigen CD4-Zellen ist dabei vor allem ein höheres Lebensalter, wie es bei Late Presentern öfters beobachtet wird, ein Risikofaktor. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000, Viard 2001, Grabar 2004). Ein später Start kann auch zur Folge haben, dass die antigenspezifische Immunrekonstitution schlecht bleibt, sowohl gegen HIV als auch gegen opportunistische Erreger. Diverse Arbeiten legen den Verdacht nahe, dass die qualitative Immunrekonstitution mit der quantitativen oft nicht Schritt hält (Gorochoy 1998, Lange 2002). Es leuchtet ein: Wo einmal Wüste war, dauert es seine Zeit, bis wieder ein Blumenbeet steht. Erstmal wächst Unkraut. Die Frage ist derzeit nur: Warum geht dann das AIDS-Risiko mit steigenden CD4-Zellen so deutlich und so rasch zurück? So schlecht scheint das Unkraut dann doch nicht zu sein. Warum können sogar schwer immunsupprimierte Patienten relativ gefahrlos ihre Prophylaxen absetzen, sobald die CD4-Zellen auf über 200/ μ l angestiegen sind? Die klinischen Beobachtungen sprechen – zumindest kurzfristig – eine andere Sprache.

Die Relevanz einer eingeschränkten Immunrekonstitution auf lange Sicht ist ebenfalls nicht geklärt. So suggerieren die kürzlich vorgestellten Daten aus der ClinSurv-Kohorte, dass ein diskordantes Ansprechen (trotz guter Virussuppression weiterhin niedrige CD4-Zellen) nur in den ersten Monaten mit einem erhöhten AIDS-Risiko assoziiert ist. Bei viral gut supprimierten Patienten sind die CD4-Zellen offensichtlich kein guter Surrogatmarker für das AIDS-Risiko mehr (Zoufaly 2009).

Im Gegensatz zum immunologischen Ansprechen ist das virologische Ansprechen bei Late Presentern übrigens meist nicht schlechter. So erreichten von 760 Patienten mit einer AIDS-Erkrankung bei HIV-Diagnose immerhin 89 % eine Viruslast von unter 500 Kopien/ml (Mussini 2008).

Beginn mit ART – immer sofort?

Patienten mit schlechtem Immunstatus und/oder Symptomen sollten möglichst rasch eine ART beginnen. Dies gilt für das CDC-Stadium C (AIDS-definierende Erkrankungen), aber auch für alle Erkrankungen des Stadium B.

Noch nicht abschließend ist indes geklärt, wie schnell im Kontext einer akuten OI mit einer ART begonnen werden muss. Bislang zogen es viele Behandler vor, sich zunächst nur der OI zu widmen und mit ART noch einige Wochen zu warten, um angesichts des hohen Komplikationspotentials der OI-Therapien nicht unnötig therapeutische Optionen zu riskieren. Die erste größere, randomisierte Studie zu dieser Frage hat zu einem Umdenken geführt (Zolopa 2009). In ACTG A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten OI (63 % PCP, Tuberkulose-Fälle waren ausgeschlossen worden) randomisiert, entweder sofort oder frühestens nach Beendigung der OI-Therapie mit einer ART zu beginnen. Im Median begann die „sofort“ behandelte Gruppe 12 Tage nach Beginn der OI-Therapie mit einer ART, die „verzögert“ behandelte Gruppe nach 45 Tagen. Trotz dieser vergleichsweise kurzen Zeitspanne traten

nach 48 Wochen deutliche Unterschiede zutage: in der Gruppe der sofort behandelten Patienten traten signifikant weniger Todesfälle bzw. neue AIDS-Fälle auf. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war zwar etwas erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder IRIS-Fälle. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es wohl doch besser ist, bei Patienten mit akuten OI (zumindest der PCP) unverzüglich die ART einzuleiten. In Deutschland wird seit Ende 2011 die IDEAL-Studie bei PCP- und Toxoplasmose-Patienten diese Ergebnisse überprüfen (Kontakt über hoffmann@ich-hamburg.de).

Bei der Tuberkulose haben sich inzwischen mindestens fünf große randomisierte Studien weltweit der Frage des optimalen Zeitpunktes der ART gewidmet (Abdool 2011, Blanc 2011, Havlir 2011, Török 2011, Wondwossen 2012). Dabei stellt sich das Bild wie folgt dar: Durch eine sofortige Therapie wird die Mortalität und auch die AIDS-bedingte Morbidität nicht wesentlich verbessert. Eine Ausnahme scheinen lediglich Patienten zu sein, deren CD4-Zellen zur TBC-Diagnose unterhalb von 50 CD4-Zellen/ μ l liegen. Bei diesen Patienten ist der sofortige Beginn unbedingt zu empfehlen. Zu bedenken bei sofortigem Beginn immer das Risiko der paradoxen TBC-Verschlechterung im Rahmen eines IRIS, das in einigen Studien bis zu 30 % erreichte. Negative Effekt auf das Überleben hatte der sofortige ART-Beginn bei tuberkulöser Meningitis (Török 2012). Dies gilt auch für die Kryptokokkenmeningitis (Makadzange 2010) – möglicherweise wird man in Zukunft je nach OI differenzieren müssen (Lawn 2011). Kontrovers diskutiert wird auch noch die Frage, ob man bei Patienten mit malignen Lymphomen und neu diagnostizierter HIV-Infektion sofort oder erst nach Abschluss der Chemotherapie eine ART beginnen soll (siehe Lymphom-Kapitel).

Mit welcher ART bei Late Presentern beginnen?

Eine aktive OI ist obligat unter den entscheidenden Ausschlusskriterien in fast allen klinischen Trials. Diese Patientengruppe ist somit bei der Evaluierung klinischer Wirksamkeitsdaten chronisch unterrepräsentiert. Ob Late Presenter mit speziellen antiretroviralen Therapien behandelt werden müssen, ist daher unklar und mehr noch als bei anderen Patienten eine individuelle Entscheidung (Manzardo 2007), siehe dazu auch das Kapitel *Womit anfangen?*. Hinsichtlich des immunologischen Erfolgs zeigen sich bei Late Presentern keine relevanten Unterschiede zwischen NNRTI- und PI-basierten Regimen (Landay 2003, Samri 2007). Auch neuere Substanzgruppen sind durchaus zu erwägen. Für Raltegravir spricht neben des geringen Interaktionspotentials und der guten Verträglichkeit vor allem die rasche Absenkung der Viruslast, die gerade in den ersten Wochen eindrucksvoller ist als zum Beispiel unter Efavirenz (Murray 2007). Eine bessere Immunrekonstitution ist allerdings nicht zu erwarten, weder unter Maraviroc (in Europa bislang ohnehin nicht für die Primärtherapie zugelassen), noch mit Raltegravir oder T-20 (siehe auch Kapitel 6.4.).

Literatur zum Therapiestart und Late Presentern

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010, 362:697-706.
- Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1512-20.
- Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011, 12:61-4.
- ART Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007;46:607-15.
- ART-CC, Mocroft A, Sterne JA, et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CIPRA KH001 Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011, 365:1471-81.

- Borghesi V, Girardi E, Bellelli S, et al. Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 49:282-6.
- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006, 367:817-24.
- Burns FM, Johnson AM, Nazroo J, et al. Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK. *AIDS* 2008, 22:115-22.
- Carnicer-Pont D, de Olalla PG, Cayl JA; AIDS Working Group. HIV infection late detection in AIDS patients of a European city with increased immigration since mid 1990s. *Curr HIV Res* 2009, 7:237-43.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing – 34 states, 1996-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:661-5.
- Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505
- Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001; 15:983-90.
- Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P, et al. Characteristics trends, mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade: the profile of new HIV diagnosed people. *Eur J Public Health* 2008, 18:345-7.
- Duffus WA, Youmans E, Stephens T, Gibson JJ, Albrecht H, Potter RH. Missed opportunities for early HIV diagnosis in correctional facilities. *AIDS Patient Care STDS* 2009, 23:1025-32.
- Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119-29.
- Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008, 197:1133-44.
- Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. *J AIDS* 2004, 36:702-713.
- Gompels M, Sabin C, Phillips A, et al. The frequency and clinical implications of a discordant CD4 count and CD4 percentage. Abstract 343, 15th CROI 2008, Boston.
- Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 215-21.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
- Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J AIDS* 2007, 45:183-92.
- Havlivr DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *NEJM* 2011, 365:1482-91.
- HPA (Health Protection Agency). HIV in the United Kingdom: 2009 Report. <http://www.hpa.org.uk>
- Hulgan R, Raffanti S, Kheshti A, et al. CD4 lymphocyte percentage predicts disease progression in HIV-infected patients initiating HAART with CD4 lymphocyte counts >350 lymphocytes/mm³. *J Infect Dis* 2005, 192:950-7.
- Jenness SM, Murrill CS, Liu KL, Wendel T, Begier E, Hagan H. Missed opportunities for HIV testing among high-risk heterosexuals. *Sex Transm Dis* 2009, 36:704-10.
- Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, et al. When to begin HAART? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/uL. *Clin Infect Dis* 2003; 37:951-8.
- Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/uL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *CID* 2005, 41:361-72.
- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009, 48:787-94.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 1.
- Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV Med* 2004, 5:93-8.
- Landay AL, Spritzler J, Kessler H, et al. Immune reconstitution is comparable in antiretroviral-naive subjects after 1 year of successful therapy with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor- or protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2003, 188:1444-54.
- Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61.
- Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007, 12:89-96.
- Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24:34-42.
- Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42.
- Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, et al. Early, uninterrupted ART is associated with improved outcomes and fewer toxicities in the HIV Outpatient Study (HOPS). Abstract 769, 13th CROI 2006, Denver.
- Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med* 2008, 8:250-2.
- Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880.

- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8.
- Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miró JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 46 Suppl 1:S9-18.
- May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.
- May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
- Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997, 126:946-954.
- Mugglin C, Althoff L, Wools-Kaloustian K, et al. Immunodeficiency at the Start of ART: Global View. Abstract 100, 19th CROI 2012, Seattle.
- Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007, 21:2315-21.
- Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008, 22:2461-9.
- Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138:620-6.
- Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8.
- Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7.
- Samri A, Goodall R, Burton C, et al. Three-year immune reconstitution in PI-sparing and PI-containing antiretroviral regimens in advanced HIV-1 disease. *Antivir Ther* 2007, 12:553-8.
- Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010, 363:257-65.
- Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naïve adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 17;(3):CD008272.
- Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7.
- Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009, 373:1352-63.
- Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010, 24:723-7.
- Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4.
- Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008, 9:397-405.
- Wondwossen AD, Lindquist L, Aderaye G, et al. Randomized Clinical Trial to Determine Efficacy and Safety of ART 1 Week after TB Therapy in Patients with CD4 Counts <200 Cells/ μ L. Abstract 144, 19th CROI 2012, Seattle.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.
- Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med* 2012, 13:172-81.

6.6. Mit welcher ART anfangen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Ist erst einmal die Entscheidung getroffen, dass eine ART notwendig ist, folgt die nächste Frage: Womit anfangen? Angesichts der mehr als zwei Dutzend Medikamente erscheint die Zahl theoretisch möglicher Kombinationen auf den ersten Blick unüberschaubar. Nach den meisten Leitlinien sind bei therapienaiven Patienten in der Erst- bzw. Primärtherapie Dutzende Kombinationen gleichwertig. In den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen sind rund 15 verschiedene Therapien „zu bevorzugen“, zahllose weitere gelten als Alternativen.

In Anbetracht dieser Situation ist es wünschenswert, dass jeder therapienaive Patient an einer klinischen Studie teilnimmt. Nur so kann die antiretrovirale Therapie weiter verbessert werden. Doch mitunter sind Studien nicht möglich. Für diese Patienten soll die Datenlage zusammengefasst werden.

Empfohlene Primärtherapien

Aus unserer Sicht momentan (Stand März 2012) sinnvolle Primärtherapien sind in der Tabelle 6.1 aufgeführt. Darüber hinaus sind viele andere Kombinationen möglich und zugelassen. Diese sind zum Teil sicher nicht falsch und im Einzelfall oder im Rahmen von Optimierungsstudien auch vertretbar, es können jedoch keine allgemeinen Empfehlungen ausgesprochen werden. Problematische Primärtherapien, die besser nicht verwendet werden sollten, sind unten in diesem Kapitel aufgeführt.

Tabelle 6.1: Sinnvolle Kombinationen für die Primärtherapie – es besteht keine Rangfolge.

NRTIs		3. Substanz
TDF + FTC	plus entweder	Atazanavir/Ritonavir (PI)
ABC + 3TC*		Darunavir/Ritonavir (PI)
		Fosamprenavir/Ritonavir (PI)
Alternativen:		Lopinavir/Ritonavir (PI)
AZT + 3TC		Efavirenz** (NNRTI)
TDF + 3TC		Nevirapin*** (NNRTI)
		Rilpivirin**** (NNRTI)
		Raltegravir (INI)

* nur mit HLA-Typisierung, bei hohem kardiovaskulärem Risiko evtl. mit Vorsicht

** Vorsicht bei Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere Kinderwunsch (Teratogenität)

*** Vorsicht bei hohen CD4-Zellen (Frauen > 250, Männer > 400/μl) wegen Hepatotoxizität

**** Nicht bei hoher Viruslast (> 100.000 Kopien/ml)

Erster Teil: Primärtherapie praktisch – wichtige Aspekte

Die gängigen Primärtherapien bestehen aus jeweils zwei NRTIs, kombiniert mit entweder einem geboosterten PI, einem NNRTI oder dem Integrasehemmer Raltegravir. Eine zwingende Überlegenheit einer spezifischen Kombination hat sich bislang nicht gezeigt, den *Goldstandard* gibt es nicht. Bei der Wahl der Primärtherapie spielen deshalb neben der antiviralen Potenz und Verträglichkeit viele Dinge eine Rolle. Individuelle Compliance, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation, aber auch die Bedürfnisse des Patienten sollten in die Entscheidung mit einfließen. Man sollte sich bewusst sein, dass eine Primärtherapie von großer Bedeutung ist und gut vorbereitet werden will. Die Chance einer dauerhaften Virussuppression ist hier am größten.

Für die Patienten ist sie ein einschneidendes Ereignis: viele wissen, dass sie von nun an wahrscheinlich lebenslang behandelt werden. Die Nervosität und Vorbehalte sind daher oft groß. Nicht selten bestehen vollkommen unrealistische Vorstellungen, was eine Therapie überhaupt bedeutet.

Praktische Tips für die erste Therapie

- Der erste Schuss sollte sitzen, d. h. die Viruslast muss unter die Nachweisgrenze – und zwar spätestens nach 3–6 Monaten!
- Sich Zeit nehmen – der Patient muss bereit sein für die ART. Kein halbherziger Beginn! Im Zweifel lieber warten und Werte weiter kontrollieren.
- Möglichst nicht gleich bei der ersten Vorstellung Medikamente verschreiben. Kennt man den Patienten genug? Ist er motiviert? Kommt er überhaupt wieder?
- Jedem Patienten nur die ART verschreiben, zu deren Einnahme er instande ist! Nicht auf theoretisch sinnvollere Kombinationen beharren.
- Vor- und Nachteile (Nebenwirkungen!) verschiedener Kombinationen kann man durchaus offen besprechen – fast immer ist Zeit dafür. Jeder Patient darf erfahren, warum für ihn die spezielle Therapie ausgewählt wurde.
- Die Primärtherapie sollte maximal zweimal am Tag eingenommen werden. Falls der Patient Wert auf Once-Daily legt, ist dies zu berücksichtigen.
- Die Toxizitätsprofile sollten sich möglichst nicht überschneiden – nie mehrere allergene Substanzen gleichzeitig einsetzen.
- Begleitmedikation (und Drogenkonsum) erfragen – sind relevante Interaktionen zu erwarten?
- Begleiterkrankungen checken – was ist mit Leber (Hepatitis?), Niere?
- Alle Medikamente am gleichen Tag beginnen – kein mono- oder duo-therapeutisches „Einschleichen“!
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine klinische Studie in Frage kommt! Die Patienten dazu ermutigen!

Was vorab geklärt werden sollte

Einnahmemodalitäten

Für viele Patienten sind Pillenzahl oder Auflagen bei der Nahrungsaufnahme entscheidend. Die Bandbreite der empfohlenen Primärtherapien reicht von einer bis fünf oder sechs Pillen pro Tag. Für unregelmässige Esser ist es inakzeptabel, auch nur eine Pille zu einer festen Zeit zu einer fettreichen Nahrung einnehmen zu müssen, wie es zum Beispiel bei Rilpivirin erforderlich ist. Wer sehr unregelmässig ins Bett geht oder im Schichtdienst arbeitet, sollte kein Efavirenz nehmen. Patienten sind heute anspruchsvoller als früher. Zu Recht. Alternativen gibt es genug. Dreimal täglich oder noch häufigerer Einnahmen wie aus den Anfangszeiten der ART sind obsolet, die einmal tägliche Gabe meist die Regel. Sogar die Größe oder auch die Konsistenz der Pillen können für einen Patienten ein Problem sein. Es ist wichtig, solche Dinge vorweg anzusprechen (gut geeignet: Farbtafeln wie der KIS-Drugfinder). Mag dies auf den ersten Blick auch übertrieben erscheinen: es geht nicht um eine Therapie über ein paar Monate, sondern um Jahre, höchstwahrscheinlich sogar um Jahrzehnte. Eine lebenslange ART muss sich deshalb möglichst perfekt in den Lebensalltag einpassen. Und wenig stören.

Adhärenz

Unter Compliance versteht man das Einwilligen und Akzeptieren einer Therapie durch den Patienten. Mitte der 90er Jahre wehte aus dem angloamerikanischen Sprachraum der Begriff „Adherence“ herüber. Seither wird auch hiezulande, politisch korrekt, mehr vom Begriff der Adhärenz gesprochen. Dieser Begriff soll den Aspekt hervorheben, dass nicht nur der Patient am Therapieversagen schuld ist. Adhärenz beinhaltet sämtliche Faktoren, die eine „Therapietreue“ beeinflussen, im Sinne einer „Akzeptierbarkeit“. Welchen Begriff man auch immer anwendet: der Duden kennt weder Compliance noch Adhärenz, aber Tatsache bleiben drei Dinge:

1. Wenn man Pillen unregelmässig nimmt, gerät der Therapieerfolg in Gefahr
2. Ärzte überschätzen grundsätzlich die Compliance ihrer Patienten
3. Je komplexer die Therapie, umso schlechter die Compliance

Kann der Patient selbstständig Medikamente einnehmen? Hat er verstanden, dass er die ART dauerhaft nehmen muss und nicht absetzen kann, wenn es ihm besser geht? Dass er Nebenwirkungen nicht ertragen muss und sich melden soll, wenn es Probleme gibt? Was ist angesichts der beruflichen, sozialen Situation realistisch?

Kein Zweifel: Die Adhärenz ist die Achillesferse der antiretroviralen Therapie – eine schlechte Adhärenz ist ein wesentlicher, wahrscheinlich sogar der wichtigste Faktor für die Resistenzentwicklung und damit für das Therapieversagen (Turner 2002). Durch eine nur partielle Virussuppression und die gleichzeitig vorhandenen, aber insuffizienten Medikamentenspiegel werden Resistenzen geradezu gezüchtet. Die ART muss konsequent eingenommen werden. Ganz oder gar nicht: Im Hinblick auf die Resistenzbildung ist es immer noch besser, keine Therapie zu nehmen. Die Einnahme von entweder mehr als 90 % oder weniger als 69 % der Pillen war mit einem reduzierten Resistenzrisiko verbunden (Sethi 2003).

„Risikopatienten“ für eine schlechte Compliance sind nicht nur Drogenkonsumenten, Alkoholranke oder Patienten mit Nebenwirkungen. Auch depressive, allein lebende und jüngere Patienten sind in vielen Studien als Problemgruppen identifiziert worden (Murri 2001, Glass 2006). Günstig sind dagegen die Erfahrung des Arztes, der Glauben des Patienten an ART sowie die soziale Unterstützung. Keine Rolle scheinen Rasse, Geschlecht oder das Stadium der Erkrankung zu spielen. Weitere Faktoren liegen in dem individuellen Weltbild von Krankheit und Gesundheit, in der Akzeptanz der Schulmedizin oder in der Angst vor Nebenwirkungen. Allerdings besteht eine große Varianz, und letztlich kann die Compliance im Einzelfall nur schlecht vorausgesagt werden (Lerner 1998). Erfahrung und Intuition des Behandlers bleiben gefragt. Wie wichtig die regelmäßige Einnahme der Medikamente ist, haben unzählige Studien gezeigt. Einige der wichtigsten sollen herausgegriffen werden: In einer Untersuchung an 99 Patienten, bei denen die Compliance mittels eines elektronischen Monitoringsystems überwacht wurde, lagen die Raten eines virologischen Therapieversagens bei einer mindestens 95 %igen Compliance (95 % der Dosen eingenommen) bei nur 22 %. Bei Patienten mit 80–94 % bzw. < 80 % Compliance lagen die Versagerraten schon bei 61 % bzw. sogar bei 80 % (Paterson 2000). Zu beachten ist allerdings, dass diese viel zitierte Studie schon relativ alt ist. Neuere Substanzen wie Darunavir mit längerer Halbwertszeit, einer höheren Resistenzbarriere und insgesamt günstigerer Pharmakokinetik „verzeihen“ möglicherweise deutlich mehr „Incompliance“ (Nelson 2010). In der oben genannten Studie wurden immerhin 41 % der Patienten hinsichtlich ihrer Compliance von ihren Ärzten falsch eingeschätzt. Krankenschwestern hatten offenbar einen besseren Zugang zu den Patienten – die Rate der Fehleinschätzungen lag bei ihnen bei lediglich 30 % (Paterson 2000). Auch in anderen Studien wurde die Compliance eher überschätzt (Miller 2002).

Lässt sich eine gute Compliance erzwingen? Diverse Studien sind der Frage nachge-

gangen, ob eine Directly-Observed-Therapy (DOT) oder auch eine DAART (directly administered antiretroviral therapy) bei bestimmten Patienten sinnvoll sind. Floridas Strafanstalten erreichten 100 % der Teilnehmer einer DOT-Studie eine Viruslast von unter 400 Kopien/ml nach 48 Wochen, verglichen mit 81 % bei einer Kontrollgruppe draußen und ohne Überwachung (Fischl 2001). Eine randomisierte Studie zeigte bei Drogenabhängigen ein verbessertes Ansprechen unter DAART (Maru 2009). Andere Daten weisen allerdings darauf hin, dass der Effekt zumindest bei PI-basierten Regimen eher marginal ist und rasch schwindet, sobald die Patienten wieder sich selbst überlassen sind (Gross 2009, Smith-Rohrberg 2009, Berg 2011). Auch für DOT haben randomisierte Studien nicht immer eindeutig ein besseres virologisches Ansprechen zeigen können (Nachega 2010, Berg 2011, Nahvi 2012).

Eine schlechte Compliance bedeutet nicht nur virologisches Versagen. Sie hat auch immunologische Folgen (Mannheimer 2002) und über die Surrogatmarker hinaus auch ein klinische Konsequenzen. Patienten, die mehr als 10 % ihrer Medikamente nicht einnehmen, hatten in einer spanischen Untersuchung ein fast um den Faktor 4 erhöhtes Mortalitätsrisiko (Garcia 2002). Eine erhöhte Mortalität und mehr Krankenhausaufenthalte incomplianten Patienten fanden auch andere Studien (Maher 1999, Paterson 2000, Wood 2004). Es ist zudem damit zu rechnen, dass durch inkompliante Patienten das Risiko steigt, dass resistente Viren übertragen werden. Den Patienten sollten die Grundzüge der Resistenzentwicklung erklärt werden. Aufklärung ist und bleibt das wichtigste (Chung 2011)! Oft einprägsam ist der Hinweis, dass einmal generierte Resistenzen nicht verschwinden, sondern bestehen bleiben, und dass in diesem Punkt ein wichtiger Unterschied zu anderen chronischen Erkrankungen besteht. Bewährt hat sich das Beispiel des Diabetes oder der Hypertonie: Während es bei diesen Erkrankungen verzeihlich ist, mal eine Tablette wegzulassen, verhält es sich bei HIV anders. Blutzucker oder Blutdruck lassen sich am nächsten Tag wieder gut senken, bei HIV ist das nicht sicher. Schon kurzfristiges Schludern kann irreversible Folgen haben, und mit jeder Resistenz wird die Therapie komplizierter und schwieriger. Der Hinweis darauf sollte von Zeit zu Zeit wiederholt werden und ein Bestandteil der Routinebetreuung sein. Darüber hinaus sind diverse compliance-fördernde Strategien untersucht worden. Sie reichen vom Einsatz zusätzlicher Krankenschwestern und der Community (Review: Kenya 2011) bis hin zu regelmäßigen Anrufen bei den Patienten. Der Effekt solcher Anrufe war sehr unterschiedlich und ist wahrscheinlich stark von individuellen Faktoren abhängig (Collier 2005, Chung 2011, Pop-Eleches 2011).

Bewährt hat sich dagegen die Kooperation mit speziellen Therapie-Sprechstunden, wie sie von einigen AIDS-Hilfen angeboten wird. Als besonders positives Beispiel sei die unermüdliche Arbeit der Münchner „Therapie-Hotline“ herausgehoben: <http://www.muenchner-aidshilfe.de/index.php?ord=beratung&dat=hiv>

Wenn die Compliance schlecht bleibt

Trotz aller Mühen wird es bei einigen Patienten nicht gelingen, die Compliance zu verbessern. Ärzte und Behandler sind gut beraten, eine schlechte Compliance nicht als Affront gegen sich selbst zu werten. Man sollte nicht beleidigt sein, wenn der Patient nicht an den Fortschritten der Medizin teilhaben möchte. Wenngleich es manchmal schwierig ist, andere Vorstellungen von Leben, Krankheit und Therapie zu akzeptieren – Toleranz und Akzeptanz sollten das ärztliche Handeln bestimmen. Manche Behandler, vor allem aus universitären Zentren, verkennen gelegentlich die Behandlungsrealität außerhalb ihres selektionierten Patientenkollektivs. Das Beharren auf schulmedizinischen Prinzipien bringt meist nichts. Den Patienten unter Druck zu setzen, bringt noch weniger. Wichtig ist, dass die eigenen Standpunkte deutlich vertreten und gut begründet werden.

Zwölf Dinge, durch die die Compliance verbessert wird

- Jeder Patient sollte einen schriftlichen (lesbaren!) Therapieplan bekommen, der gemeinsam am Ende des Gespräches noch einmal durchgegangen werden sollte. Auf dem Plan sollte eine Telefonnummer für Rückfragen stehen.
- Patient und Arzt sollten sich über den Therapieplan einig sein. Vorbehalte und skeptische Fragen seitens des Patienten sollten diskutiert worden sein.
- Der Patient sollte das Gefühl haben, dass die Therapie nicht beliebig ausgewählt, sondern auf seine Bedürfnisse hin zugeschnitten wurde.
- Eine neue Therapie oder eine Umstellung zu erklären erfordert Zeit und geht nicht zwischen Tür und Angel – alle Fragen sollten beantwortet sein.
- Dem Patienten sollte in groben Zügen erklärt werden, warum Compliance wichtig ist – nicht nur bei Therapie-Start oder –Wechsel! Wiederholte Gespräche über Compliance sollten Teil der Routinebetreuung sein.
- Es sollte erklärt werden, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist und was man dagegen tun kann.
- Support Groups und andere Angebote sollten erwähnt bzw. vermittelt werden.
- Wichtig ist der Hinweis, dass der Patient sofort kommen kann und soll, wenn es Probleme mit der ART gibt – lieber gemeinsam ändern, als den Patienten zu Hause werkeln lassen.
- Der Patient sollte wissen, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf („die großen Pillen habe ich letzten Monat weggelassen...“)
- Das Ausstellen von Rezepten sollte notiert werden, damit die überprüft werden kann. Bei Unregelmäßigkeiten auffallen diese offen angesprochen werden.
- Gerade am Anfang, wenn die Viruslast sinkt und die CD4-Zellen steigen, sollte der Erfolg dem Patienten mitgeteilt werden.
- Depressionen behandeln!

Die Frage, ob inkompliante Patienten antiretroviral behandelt werden sollen, ist nicht immer leicht zu beantworten. Auf der einen Seite gibt es Patienten, die auch von einer schlechten Therapie profitieren; andererseits sind die Medikamente sehr teuer und sollten nicht leichtfertig verschrieben werden. Resistenzen können übertragen werden. Wenn eine schlechte Compliance schon beim ersten Gespräch offensichtlich wird, ist erst einmal Zurückhaltung geboten. Auf der Hut sein sollte man vor kriminellen Machenschaften – es gibt immer wieder Berichte von Patienten, die sich über Deals mit Apothekern (Schwarze Schafe gibt es überall!) andere Medikamente (Methadon usw.) oder Geld verschafften. Ausgestellte Rezepte sollten dokumentiert werden. Bei begründeten Zweifeln an der Compliance oder an der Ehrlichkeit des Patienten kann man auch die Messung von Plasmaspiegeln veranlassen (möglichst ohne Ankündigung).

Die Duesberg-Sekte

Ein Sonderfall ist, wenn eine antiretrovirale Therapie aus Prinzip abgelehnt wird. Oft sind diese Patienten nebenbei bei jenen (fürchterlich fehlgeleiteten) Ärzten „in Behandlung“, die sich als sogenannte „Duesbergianer“ verstehen (nach Peter Duesberg, einem US-Virologen und AIDS-Dissidenten, der immer noch einen Zusammenhang von HIV und Krankheit leugnet). Es fällt oft schwer, die Patienten sehenden Auges in ihr Verderben laufen zu sehen. Ein Beispiel aus der Behandlungsrealität:

Ein ca. 40-jähriger Patient mit lange bekannter, unbehandelter HIV-Infektion, 30 CD4-Zellen/ μ l und einer zerebralen Toxoplasmose, die sich nach vier Wochen Akutbehandlung nun zurückgebildet hat (im letzten MRT vereinzelte Läsionen) stellt sich in der HIV-Ambulanz vor. Geistig voll orientiert, soll er heute entlassen werden. In einem Gespräch lehnt es der Patient kategorisch ab, mit der dringlich empfohlenen ART zu beginnen. Sein Hausarzt hätte ihm davon grundsätzlich abgeraten („an AZT kann man sterben, die anderen Medikamente sind auch nicht viel besser“), und Antibiotika lehne er ohnehin ab. Die Toxoplasmose-Erhaltungstherapie könne er deswegen auch nicht weiternehmen, zumal er seit dem ersten Tag im Krankenhaus an Durchfällen (Anmerkung: vielleicht Kryptosporidien?), Hautproblemen (seborrhoische Dermatitis, Soor?) und außerdem an starker Gewichtsabnahme (MAC?) leide. Er müsse sich nun vor allem erst einmal in Ruhe erholen.

In Fällen wie diesen haben wir uns Aufklärungsgespräche schon vom Patienten unterschreiben lassen. Jeder Patient darf und soll über sich selbst entscheiden (wenn er voll orientiert ist) – er muss nur wissen bzw. hinreichend aufgeklärt sein über das, was er tut. Wichtig ist die Botschaft: Wenn er es sich anders überlegt (und natürlich, ohne bei obigem Beispiel sarkastisch zu werden: wenn das Toxoplasmose-Rezidiv da ist), darf er wiederkommen! Eine inhaltliche Auseinandersetzung mit ärztlichen Duesbergianern führt nach unserer Erfahrung zu nichts. Das Weltbild dieser Sektierer ist in sich geschlossen. Eine Diskussion gegen die gebetsmühlenartig wiederholten Uralt-Argumente bindet und vergeudet nur Kräfte.

Zum Glück sind solche Fälle seltener geworden. Die anfänglich recht verbreitete Skepsis gegenüber ART hat angesichts der überwältigenden Erfolge der letzten Jahre deutlich abgenommen. Und: Um Peter Duesberg ist es (gottlob) auch ruhiger geworden, zumindest was seine HIV-Aktivitäten angeht. Die Sekte schrumpft.

Begleiterkrankungen

Vor Therapiebeginn sollten Begleiterkrankungen bekannt sein (Anamnese, Untersuchung). Ihre Kenntnis ist wichtig für die weitere Auswahl (Tabelle 6.2).

Einige Beispiele: Einem Patienten mit Diarrhoen sollte man eher kein Fosamprenavir oder Lopinavir geben. Vorsicht bei Nierenerkrankungen mit Tenofovir oder Indinavir! Möglicherweise ist auch Atazanavir mit Nierenfunktionsstörungen assoziiert (Mocroft 2010). Bei Pankreatitis oder Polyneuropathien sind DDI und D4T kontraindiziert, sie haben in der Primärtherapie ohnehin nichts mehr zu suchen. Ein (noch nicht insulinpflichtiger) Diabetes mellitus kann durch PIs insulinpflichtig werden. Patienten mit manifester Osteoporose sollten eher auf Tenofovir verzichten. Ob man Patienten mit Myokardinfarkten vorsichtig mit Abacavir sein muss, wie einige Experten empfehlen (Behrens 2010), ist allerdings nach neueren Daten fraglich (siehe Abacavir). Auch Lebererkrankungen bzw. chronische Hepatitiden sind zu beachten. Das Risiko einer schweren Hepatotoxizität unter Nevirapin oder Ritonavir ist dann erhöht (Sulkowski 2000). Auch bei geboosterten PIs ist bei Hepatitis Vorsicht geboten. Eine Studie an über 1.000 Patienten fand allerdings keinen Unterschied zwischen Lopinavir/r und einem ungeboosterten PI wie Nelfinavir bei HCV-Koinfektion (Sulkowski 2004). Bei einer HBV-Koinfektion sollte man die HBV-Wirkung von 3TC oder besser von Tenofovir+FTC nutzen (Avihingsanon 2010). Mit Tenofovir ist eine langfristige Kontrolle von HBV über viele Jahre möglich (de Vries-Sluijs 2010). Es sollten jedoch immer zwei HBV-wirksame Medikamente in die ART integriert werden, um der HBV-Resistenzentwicklung vorzubeugen: also lieber kein Combivir® oder Kivexa® bei Hepatitis B verwenden, solange nicht eine weitere HBV-Substanz integriert wurde. Letztlich ist auch ein möglicher Kinderwunsch zu berücksichtigen, bei den Frauen sollte sicherheitshalber auf Efavirenz verzichtet werden.

Tabelle 6.2: Begleiterkrankungen, bei denen man mit bestimmten Substanzen vorsichtig sein sollte. Die Hinweise sind nicht als absolute Kontraindikationen zu verstehen und gelten selbstverständlich nicht nur für Primärtherapien

Erkrankung	Vorsicht mit
Replikative Hepatitis B	Nevirapin, geboosterten Pls (dagegen günstig: Tenofovir+FTC!)
Replikative Hepatitis C	Nevirapin, geboosterten Pls
Aktiver Drogenkonsum, Substitution	NNRTIs, Ritonavir (evtl. günstig: Raltegravir)
Anämie	AZT, evtl. auch 3TC
Arterieller Hypertonus	Indinavir
Chronische Diarrhoen, Darmerkrankungen	Lopinavir, Fosamprenavir, Nelfinavir
Diabetes mellitus	Pls
Myokardinfarkt	Pls, Abacavir, DDI, (evtl. günstig: Nevirapin)
Nierenerkrankungen	Tenofovir, Indinavir, evtl. auch Atazanavir
Pankreatitis	DDI
Polyneuropathie	D4T, DDI
Psychosen, andere ZNS-Erkrankungen	Efavirenz
Osteoporose	Tenofovir

Interaktionen mit Medikamenten und Drogen

Interaktionen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Auswahl. Zu unterscheiden sind Interaktionen der antiretroviralen Substanzen untereinander und solche mit einer Begleitmedikation (siehe Kapitel *Interaktionen*). Dazu ist oft nur wenig bekannt. Wie groß der Forschungsbedarf ist, mag eine Studie verdeutlichen, in der die Interaktionen von ART und Lipidsenkern untersucht wurden. Bei Messungen an gesunden Probanden erhöhten sich durch Ritonavir bzw. Saquinavir die Plasmaspiegel von Simvastatin um 3.059 % (Fichtenbaum 2002). Es mehren sich Berichte schwerer Rhabdomyolysen unter diversen Statinen und Pls wie Atazanavir, Lopinavir oder Nelfinavir (Hare 2002, Mah 2004, Schmidt 2007). Auch Fälle zu Pravastatin und Rosuvastatin wurden beschrieben (Mikhail 2009, de Kanter 2011), sodass generell Vorsicht bei geboosterten Pls angebracht ist.

Viele weitere Substanzen sollten mit ART nicht kombiniert werden, weil es zu unkalulierbaren Interaktionen kommen kann. Dazu zählen übrigens auch bestimmte Kontrazeptiva. Selbst Präparate, bei denen man auf den ersten Blick keine Probleme vermutet hätte, können ungünstig sein: So können die Plasmaspiegel von Saquinavir durch die Einnahme von Knoblauchkapseln um rund die Hälfte reduziert werden (Piscitelli 2002). Selbst eine scheinbar harmlose Substanz wie Vitamin C kann die Indinavir-Spiegel signifikant senken (Slain 2005). Auch Marcumar kann ein Problem sein; Ritonavir senkt die Spiegel deutlich (Llibre 2002). Typische weitere „Problem“-Medikamente sind außerdem Migränemittel, Prokinetika und Sedativa/Hypnotika. Unter Ergotamin und Ritonavir ist ein Todesfall beschrieben (Pardo 2003). Auch die gleichzeitige Gabe von ART und PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) hat ihre Gefahren, siehe das Kapitel *Sexuelle Dysfunktion*).

Drogen oder Alkohol können auch mit antiretroviralen Substanzen interagieren (Reviews: Neuman 2006, Maas 2006). Für Substituierte kann sich zum Beispiel mit Nevirapin und Efavirenz der Bedarf an Methadon deutlich erhöhen. Dies gilt in schwächerem Maße auch für Ritonavir und Nelfinavir. Für Lopinavir ist die Datenlage uneinheitlich, aber auch hier können Dosisanpassungen erforderlich werden. Raltegravir scheint dagegen keinen Effekt zu haben (Anderson 2010).

Andere Interaktionen haben noch weitaus gefährlichere Konsequenzen. So wurden mehrere Todesfälle nach gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir und Amphetaminen

bzw. MDMA/Ecstasy oder dem gern als Freizeitdroge verwendeten Narkotikum Gammahydroxybutyrat (Samsonit® oder „Liquid Ecstasy“) publiziert (Henry 1998, Harrington 1999, Hales 2000). Insbesondere Ritonavir inhibiert den Metabolismus von Amphetaminen (Speed oder MDMA/Ecstasy), Ketaminen oder LSD (Übersicht in: Antoniou 2002). Arzt und Patient sind daher gut beraten, sich vor Therapiebeginn auch offen über Drogen zu unterhalten. Marihuana und THC haben wahrscheinlich nur geringe Interaktionspotentiale (Kosel 2002). Amphetamine sind bei HIV-Patienten offenbar besonders schädlich bzw. neurotoxisch (Chana 2006). An dieser Stelle kann nicht auf jede Substanz hingewiesen werden. Viele finden sich im Medikamenten-Teil und im Kapitel Interaktionen. Allerdings empfiehlt es sich, immer auch in die Packungsbeilage zu schauen. Der ART-Beginn ist immer auch eine gute Gelegenheit, über die bestehende Medikation nachzudenken.

Additive Toxizitäten

Auch additive Toxizitäten sollten bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden. Sind gleichzeitig myelotoxische Substanzen (Valganciclovir, aber auch Cotrimoxazol) notwendig, sollte man mit AZT vorsichtig sein. Bei einer Hepatitis C-Behandlung mit Interferon und Ribavirin ist DDI unbedingt zu vermeiden, aber möglichst auch AZT und D4T. Letzteres sollte wegen seiner potentiellen Toxizität generell nicht mehr verwendet werden. Bei potentiell nephrotoxischen Substanzen ist vor allem bei Tenofovir und Indinavir, möglicherweise auch bei Atazanavir, Vorsicht geboten. Ungünstig sind schließlich in der Primärtherapie potentiell allergene Substanzen, wenn gleichzeitig eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder anderen Sulfonamiden erforderlich geworden ist. Dazu zählen alle NNRTIs, Abacavir, aber auch Darunavir und Fosamprenavir. Auf diese antiretroviralen Substanzen sollte zugunsten einer „ungestörten“ Prophylaxe besser verzichtet werden, schließlich hat man die Wahl. Ansonsten kann es schwer werden, bei einem Arzneimittellexanthem das auslösende Agens zweifelsfrei zu identifizieren.

Literatur zu Adhärenz und praktischen Aspekten der Primärtherapie

- Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD, et al. Effect of Raltegravir on the Pharmacokinetics of Methadone. *J Clin Pharmacol* . 2010, *Pharmacol* 2010, 50:1461-6.
- Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613.
- Avihingsanon A, Lewin SR, Kerr S, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with emtricitabine alone in antiretroviral-naïve HIV-HBV coinfection in Thailand. *Antivir Ther* 2010, 15:917-22.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- Berg KM, Litwin A, Li X, Heo M, Arnsten JH. Drug Alcohol Depend 2011, 113:192-9. Directly observed antiretroviral therapy improves adherence and viral load in drug users attending methadone maintenance clinics: a randomized controlled trial.
- Berg KM, Litwin AH, Li X, Heo M, Arnsten JH. Lack of sustained improvement in adherence or viral load following a directly observed antiretroviral therapy intervention. *Clin Infect Dis* 2011, 53:936-43.
- Chana G, Everall IP, Crews L, et al. Cognitive deficits and degeneration of interneurons in HIV+ methamphetamine users. *Neurology* 2006;67:1486-9.
- Chung MH, Richardson BA, Tapia K, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of counseling and alarm device on HAART adherence and virologic outcomes. *PLoS Med* 2011, 8:e1000422.
- Collier AC, Ribaudo H, Mukherjee AL, et al. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005, 192:1398-406.
- de Kanter CT, Keuter M, van der Lee MJ, Koopmans PP, Burger DM. Rhabdomyolysis in an HIV-infected patient with impaired renal function concomitantly treated with rosuvastatin and lopinavir/ritonavir. *Antivir Ther* 2011, 16:435-7.
- de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010, 139:1934-41.
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002, 16:569-77.

- Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
- Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J AIDS* 2002, 30:105-10.
- Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients: The Swiss HIV Cohort Study. *J AIDS* 2006, 41:385-392.
- Gross R, Tierney C, Andrade A, et. Modified directly observed antiretroviral therapy compared with self-administered therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009, 169:1224-32.
- Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.
- Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2.
- Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999, 159:2221-4.
- Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998, 352:1751-2.
- Kenya S, Chida N, Symes S, Shor-Posner G. Can community health workers improve adherence to highly active antiretroviral therapy in the USA? A review of the literature. *HIV Med* 2011, 12:525-34.
- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543-50.
- Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8.
- Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3.
- Maas B, Kerr T, Fairbairn N, Montaner J, Wood E. Pharmacokinetic interactions between HIV antiretroviral therapy and drugs used to treat opioid dependence. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:533-43.
- Mah Ming JB, Gill MJ. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17:207-10.
- Maier K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:358-63.
- Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biological outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1115-21.
- Maru DS, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of virological benefits following directly administered antiretroviral therapy among drug users: results from a randomized controlled trial. *J AIDS* 2009, 50:176-81.
- Mikhail N, Iskander E, Cope D. Rhabdomyolysis in an HIV-infected patient on anti-retroviral therapy precipitated by high-dose pravastatin. *Curr Drug Saf* 2009, 4:121-2.
- Miller LG, Liu H, Hays RD, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002; 17: 1-11.
- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010, 24:1667-78.
- Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001, 2:323-9.
- Nacheva JB, Chaisson RE, Goliath R, et al. Randomized controlled trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:1273-80.
- Nahvi S, Litwin AH, Heo M, Berg KM, Li X, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy eliminates adverse effects of active drug use on adherence. *Drug Alcohol Depend*. 2012, 120:174-80.
- Nelson M, Girard PM, Demasi R, et al. Suboptimal adherence to darunavir/ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-infected patients: 96 week ARTEMIS data. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:1505-9.
- Neuman MG, Monteiro M, Rehm J. Drug interactions between psychoactive substances and antiretroviral therapy in individuals infected with human immunodeficiency and hepatitis viruses. *Subst Use Misuse* 2006;41:1395-463.
- Pardo REY C, Yebra M, Borrallo M, et al. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e72-3.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133:21-30.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Galliciano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34:234-8.
- Pop-Eleches C, Thirumurthy H, Habyarimana JP, et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS* 2011, 25:825-34.
- Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med* 2007;20:411-6.
- Schwarze S. Getreter Quark wird breit, nicht stark: Was man von den „AIDS-Skeptikern“ wirklich lernen kann.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:1112-8.
- Slain D, Amsden JR, Khakoo RA. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2005, 25:165-70.

Smith-Rohrberg DM, Bruce R, Walton M. Waning of virological benefits following directly administered art among drug users: results from a randomized, controlled trial. Abstract 579, 16th CROI 2009 Montréal.

Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. AIDS 2004, 18:2277-84.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80.

Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. J Infect Dis 2002; 185 Suppl 2: S143-51.

Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2004, 35:261-8.

Zweiter Teil: Welche Substanzklassen verwenden?

Sind die praktischen Aspekte bedacht, so gilt es die geeignete Primärtherapie auszuwählen. Derzeit gängige Primärtherapien enthalten zwei NRTIs plus entweder einen PI, einen NNRTI oder den Integrasehemmer Raltegravir. Ein dritter NRTI (Triple-Nuke) wird nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt, diese Strategie wird hier nur noch am Rande besprochen. Alle anderen Kombinationen sind derzeit (April 2012) außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt oder zugelassen. Zu Vorteilen und Problemen der drei zugelassenen Strategien siehe Tabelle 6.3.

Tabelle 6.3: Vorteile und Nachteile bei der Auswahl der Substanzklassen

2 NRTIs + PI	2 NRTIs + NNRTI	2 NRTIs + Integrasehemmer
↑ umfangreiche Daten zu klinischen Endpunkten und zu deutlich immunsupprimierten Patienten	↑ gleichwertige, evtl. sogar bessere VL-Suppression als mit PI	↑ sehr gute Wirksamkeit, exzellente Verträglichkeit
↑ Langzeitergebnisse gut	↑ geringe Pillenzahl. Once Daily möglich	↑ wenig Interaktionen
↑ hohe genetische Resistenz-Barriere	↑ lässt Optionen für PIs offen	↑ bewahrt Optionen
↓ höhere Pillenzahl, teilweise strenge Einnahmевorschriften, Once Daily teilweise meist nicht zugelassen	↓ klinischer Effekt nicht eindeutig bewiesen (nur Surrogatmarker-Studien)	↓ Keine Daten über 4 Jahre
↓ häufig Interaktionen	↓ wenig Daten bei massiver Immunsuppression	↓ Once-Daily mit Raltegravir nicht möglich, hohe Kosten
↓ Kreuzresistenzen bei einigen PIs, weitere Optionen dann beschränkt	↓ sehr schnell auftretende komplette Kreuzresistenz, niedrige Resistenzbarriere	↓ keine klinischen Endpunkte, keine Langzeitdaten
↓ Langzeittoxizitäten, Lipodystrophie, Dyslipidämie bei den meisten PIs	↓ am Anfang enges Monitoring (v.a. NVP) nötig, häufig Allergien	↓ relativ niedrige Resistenzbarriere

Studien, in denen diese Strategien direkt miteinander verglichen wurden, finden sich in Tabelle 6.4. Frühere Meilenstein-Studien wie die Atlantic-Studie (van Leeuwen 2003), deren Aussagekraft aufgrund veralteter Kombinationen inzwischen begrenzt ist, werden nicht mehr erwähnt.

Tabelle 6.4: Randomisierte Studien zu in der Primärtherapie zugelassenen Substanzen aus verschiedenen Klassen, jeweils bei therapie-naiven Patienten

Studie	3. Substanz (n)	Wesentliche Resultate
Große, ausreichend gewaperte Studien		
ACTG 5142 (Riddler 2008)	EFV versus LPV/r (250 + 253)	Weniger VF unter EFV, schwere AEs gleich (aber mehr Lipoatrophie unter EFV)
ACTG 5202 (Daar 2011)	EFV versus ATV/r (929 + 928)	VF gleich, mehr schwere AEs unter EFV (in Kombination mit ABC+3TC), aber besseres Lipidprofil
ARTEN (Soriano 2011)	NVP versus ATV/r (376 + 193)	VF gleich, aber etwas mehr schwere AEs und Resistenzen unter NVP, besseres Lipidprofil
STARTMRK (Rockstroh 2011)	EFV versus RAL (282 + 281)	VF gleich, mehr AEs insgesamt unter EFV
Kleinere Studien, Studien in ressourcenarmen Ländern oder mit Subgruppen		
ALTAIR (Puls 2010)	EFV versus ATV/r (114 + 105)	VF gleich, AEs gleich (etwas weniger Zunahme des peripheren Fettes unter EFV)
KISS (Maggiolo 2009)	EFV versus ATV/r (124 + 62)	VF gleich, AEs gleich
PHIDISA II (2010)	EFV versus LPV/r (888 + 883)	VF gleich, klinische Endpunkte ebenfalls (Südafrika, < 200 CD4-Zellen/AIDS)
Sierra-Madero (2010)	EFV versus LPV/r (95 + 94)	Weniger VF unter EFV als unter LPV/r, besseres Lipidprofil unter EFV (Mexiko, < 200 CD4-Zellen)
NEWART (De Jesus 2010)	NVP versus ATV/r (75 + 77)	VF gleich, Lipide unter NVP besser
OCTANE II (McIntyre 2010)	NVP versus LPV/r (249 + 251)	VF gleich, aber mehr schwere AEs unter NVP (Afrikanische Frauen, < 200 CD4-Zellen)
Lubumbashi (Clumeck 2012)	NVP versus LPV/r (425)	VF höher unter NVP, klinische Endpunkte gleich (Kongo)
004 (Markowitz 2009)	EFV versus RAL (38 + 160)	VF gleich, mehr AEs unter EFV

Anmerkung: Es wurden unterschiedliche (teilweise randomisiert) NRTI-Backbones verwendet, teilweise gab es weitere Studienarme. VF = Virologisches Versagen, AE = Adverse Events. Anmerkung: Die MERIT-Studie ist hier nicht aufgeführt, da Maraviroc nicht für die Primärtherapie zugelassen ist.

In den meisten Studien war die antivirale Potenz der Regime in etwa vergleichbar, gemessen am Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze. In ACTG 5142 zeigte sich allerdings nach 96 Wochen ein Vorteil von Efavirenz gegenüber Lopinavir/r (12 % mehr unter 50 Kopien/ml). Allerdings: wenn die ART versagte, waren Resistenzen häufiger als in den LPV/r-Armen, zudem stiegen die CD4-Zellen unter LPV/r stärker an. So zeigte ACTG 5142, dass NNRTIs möglicherweise etwas effektiver als geboosterte PIs, weil sie etwas besser vertragen werden. Resistenzen treten allerdings unter NNRTIs rascher und häufiger auf als unter PIs, was wahrscheinlich auf die niedrigere Resistenzbarriere zurückzuführen ist. Dieses Phänomen zeigte sich u.a. auch in Studien wie FIRST, ARTEN und ACTG 5202 (Gardner 2008, Daar 2011, Soriano 2011).

Bestätigt wurde diese Beobachtung auch durch eine systematische Auswertung von insgesamt 20 Studien mit 7.940 Patienten (Tabelle 6.5). Alle Patienten erhielten entweder einen NNRTI oder einen geboosterten PI, alle Patienten zudem 3TC oder FTC. Virologisches Versagen fand sich gleich häufig, nämlich unter NNRTIs in 4,9 %, ver-

glichen mit 5,3 % ($p=0.50$) unter PIs. Wesentliche Unterschiede zeigten sich dagegen bei den Patienten mit virologischem Versagen, bei denen eine genotypische Resistenztestung gelang. Mutationen wurden signifikant häufiger unter NNRTIs beobachtet. Dies galt sowohl für die NRTI-Schlüsselmutationen wie M184 und K65R, aber auch für Resistenzmutationen gegenüber NNRTIs oder PIs.

Tabelle 6.5: Resistenzen unter NNRTI- bzw. PI-haltiger Primärtherapie bei Therapieversagen, prozentualer Anteil (Gupta 2008)

	NNRTIs	PIs	P
M184V	35.3 (29.3–41.6)	21.0 (14.4–28.8)	< 0.001
K65R	5.3 (2.4–9.9)	0 (0–3.6)	0.01
Resistenz gegenüber 3. Substanz (NNRTI oder PI)	53.0 (46–60)	0.9 (0–6.2)	< 0.001

Für den Integrasehemmer Raltegravir sind die Daten zur Resistenzentwicklung in der Primärtherapie noch limitiert. Vieles deutet darauf hin, dass weniger oder genauso viele Resistenzen wie unter NNRTIs auftreten, dafür wohl mehr als unter PIs. Die bisherigen Studien, in denen Raltegravir vorwiegend gegen Efavirenz getestet wurde, über einen Zeitraum von über drei Jahren eine mindestens vergleichbare Effektivität, bei insgesamt sogar besserer Verträglichkeit (Rockstroh 2011).

So bleiben Pros und Contras für einzelne Strategien – die Kontroverse um die beste Primärtherapie dauert an. Warnen kann man hierbei nur vor Quervergleichen zwischen verschiedenen Studien, den so genannten „cross trial comparisons“. Diese werden als Marketing-Strategie gerne den Behandlern vorlegt, um die besondere Effektivität einer bestimmten ART herauszustellen („wir haben als einzige in unserer Studie über 90 % Ansprechraten erzielt“). In einer systematischen Auswertung von 10 großen randomisierten Studien, in denen 2.341 therapienaive Patienten mit AZT+3TC+Efavirenz behandelt worden waren, lagen die Erfolgsraten (Viruslast in der ITT-Analyse nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml) zwischen 37 und 77 % – wohl-gemerkt bei therapienaiven Patienten, unter ein und der selben Kombination. Auch die Nebenwirkungsraten unterschieden sich erheblich. Heterogene Patientenpopula-tionen und Studiendesigns (Definition des Therapieversagens), aber auch Therapie-Erfahrung der Behandler oder Adhärenz tragen wahrscheinlich zu solchen Unter-schieden bei (Hoffmann 2007).

Im Folgenden werden verschiedene Strategien in der Primärtherapie genauer bespro-chen. Dazu zählen:

- Zwei NRTIs plus ein NNRTI
- Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer
- Zwei NRTIs plus ein Integrasehemmer
- Drei oder vier NRTIs („Triple-Nuke“, „Quadruple-Nuke“)
- Experimentelle Kombinationen („Nuke Sparing“ sowie intensivere Ansätze)
- Problematische Primärtherapien, die vermieden werden sollten

1. Zwei NRTIs plus ein NNRTI

NNRTI-haltige Regime sind in ihrer antiviralen Potenz den PI-Kombinationen mindestens gleichwertig. In vielen randomisierten Studien schnitten die NNRTIs gut ab: So waren Efavirenz-basierte Therapien ungeboosterten PIs wie Indinavir oder Nelfinavir überlegen (Staszewski 1999, Robbins 2003) und mindestens gleichwertig mit Lopinavir/r (Riddler 2008), Atazanavir/r (Daar 2011) oder Raltegravir (Rockstroh 2011). Nevirapin-basierte Therapien waren weitgehend gleichwertig mit Atazanavir/r oder Lopinavir/r (McIntyre 2010, Soriano 2011).

Vorteile sind eine niedrige Pillenzahl und die gute Langzeitverträglichkeit. Im Gegensatz zu den PIs gibt es allerdings keine Studien zu klinischen Endpunkten. Nachteile der NNRTIs sind zudem die raschen Kreuzresistenzen, aus der sich theoretisch ein Nachteil bei hochvirämischen Patienten ergeben könnte – bewiesen wurde dies bislang jedoch von keiner Studie. Allerdings sind Resistenzen bei virologischem Versagen generell häufiger unter NNRTIs als unter PIs (Gupta 2008, siehe oben).

Nicht selten sind Allergien, die unter allen NNRTIs auftreten können, unter Nevirapin aber wahrscheinlich etwas häufiger sind als unter Efavirenz oder Rilpivirin. Nevirapin muss deshalb eingeschlichen werden, Vorsicht ist mit der Substanz bei immunkompetenten Patienten mit hohen CD4-Zellen geboten. Bei Efavirenz sind die ZNS-Störungen und die Teratogenität zu erwähnen. In der 2NN-Studie gab es zwischen Efavirenz und Nevirapin, jeweils kombiniert mit D4T+3TC, hinsichtlich der Wirksamkeit keine entscheidenden Unterschiede (van Leth 2004). Rilpivirin scheint bei hoher Viruslast etwas schwächer zu sein.

TDF+FTC plus Efavirenz: ist derzeit eine der meistverwendeten Kombinationen und als Atripla® in einer einzigen Tablette verfügbar. In der 934-Studie und einer großen Switch-Studie war sie effektiver und verträglicher als AZT+3TC plus Efavirenz (Arribas 2008, Fisher 2010). Obleich die Bioäquivalenz mit den Einzelsubstanzen gezeigt wurde (Mathias 2006), ist die Zulassung von Atripla® beschränkt auf Patienten „mit einer Virussuppression...auf < 50 Kopien/ml...für einen Zeitraum von mehr als drei Monaten“. Und, weiter: „es muss bekannt sein, dass...keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla® führen“. Angesichts möglicher Regresse sollte man die etwas skurrile Indikationsbeschränkung beachten, zumal TDF+FTC (Truvada®) und Efavirenz (Sustiva®) lediglich eine Pille mehr pro Tag bedeuten. Statt FTC kann man auch 3TC nehmen. In der doppelblind randomisierten 903-Studie war diese Kombination weniger toxisch als D4T+3TC plus Efavirenz (Gallant 2004). Sie wird allerdings selten verwendet, da für TDF+3TC keine Kombinationspräparate verfügbar sind.

TDF+FTC plus Nevirapin: Wird ebenfalls häufig verwendet, allerdings gibt es weniger Daten als zu Efavirenz. Kleinere Studien hatten ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen und Resistenzen beobachtet, vor allem bei hoher Viruslast (Lapadula 2008, Rey 2009). Auch in der großen ARTEN-Studie zeigte sich unter TDF+FTC plus Nevirapin ein leicht erhöhtes Resistenzrisiko, insgesamt jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit mit TDF+FTC plus Atazanavir/r (Soriano 2011). Für Nevirapin, das in den ersten Wochen ein gewisses Risiko an schweren Allergien und Hepatotoxizität birgt, sprechen insbesondere das gute Lipidprofil (Podzamczar 2012) und die exzellente Langzeitverträglichkeit. Seit 2011 kann Nevirapin als retard-Tablette einmal pro Tag eingenommen werden.

TDF+FTC plus Rilpivirin: Seit der Zulassung der Kombinationstablette Eviplera® im November 2011 eine neue Option. In einer doppelblind-randomisierten Studie (ECHO) war diese Kombination insgesamt in etwa so wirksam wie TDF+FTC und

Efavirenz, bei leicht sogar besserer Verträglichkeit im Sinne besserer Lipide und weniger ZNS-Nebenwirkungen (Molina 2011, Cohen 2011). Resistenzen bzw. virologisches Versagen wurde allerdings häufiger beobachtet, vor allem bei hochvirämischen Patienten. Die offizielle Zulassung beschränkt sich daher auf therapienaive Patienten mit einer Viruslast von unter 100.000 Kopien/ml. Zur Einnahme ist eine Mahlzeit zwingend vorgeschrieben, da sonst die Resorption zu schlecht ist.

ABC+3TC plus Efavirenz: Nach Einführung der HLA-Typisierung, durch die eine Abacavir-HSR sicher vermieden werden kann, ist diese Kombination eine Alternative für die Primärtherapie. ABC+3TC plus Efavirenz sind in vielen großen randomisierten Studien erfolgreich getestet worden, darunter CNA30024 (DeJesus 2004), ZODIAC (Moyle 2005) und ABCDE (Podzamczar 2006). In neueren Studien wie ACTG 5202 und ASSERT zeigten sich allerdings eine etwas schlechtere Wirksamkeit als unter den Vergleichsregimen (Post 2010, Daar 2011). In ASSERT waren allerdings weniger renale und ossäre Nebenwirkungen als unter TDF+FTC zu beobachten (Post 2010, Stellbrink 2010). Zu einer Kombination aus ABC+3TC plus Nevirapin oder Ribavirin gibt es bislang kaum Daten.

AZT+3TC plus Efavirenz oder Nevirapin: diese Regime zählten lange zu den am häufigsten verwendeten und sind in vielen Meilenstein-Studien untersucht worden (006, Combine, ACTG 384, 5095, 934). Zu beachten sind Nebenwirkungen in den ersten Wochen, die meist auf AZT zurückzuführen sind. In der 934-Studie traten zum Teil erhebliche Anämien und gastrointestinale Probleme auf, die Wirkung von AZT+3TC wurde dadurch gegenüber TDF+FTC kompromittiert (Arribas 2008). Nebenwirkungen wie erhöhte Lipide und Lipoatrophie werden durch Wechsel auf TDF+FTC signifikant reduziert (Fisher 2010). Ein weiteres Argument gegen diese Kombinationen ist auch, dass AZT zweimal täglich eingenommen werden muss – Once-Daily ist nicht möglich. Diese Regime sind für die Primärtherapie nur noch zu empfehlen, wenn es gute Gründe gegen Tenofovir oder Abacavir gibt.

2. Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer

Diese Kombination ist die einzige Dreifachkombination, deren Effekt in randomisierten Studien mit klinischen Endpunkten nachgewiesen wurde (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Angesichts der hohen Resistenzbarriere bzw. Robustheit geboosterter PIs favorisieren viele Experten diese Kombinationen auch heute noch als Primärtherapie, vor allem bei hochvirämischen AIDS-Patienten.

Tabelle 6.6: Gängige PIs und einige Aspekte, die bei der Auswahl eine Rolle spielen könnten

	DRV/r	LPV/r	ATV/r	SQV/r	FPV/r
Pillenzahl/Tag	3	4	2	6	4
Einmal täglich?	ja	ja	ja	nein	nein (USA ja)
Einnahme mit Mahlzeit?	egal	egal	ja	ja	egal
Wichtigste Nebenwirkung	Diarrhoen (mild)	Diarrhoen	Hyperbilirubin- anämie, Ikterus	Diarrhoen (mild)	Diarrhoen
Hauptstudie	ARTEMIS	Diverse	CASTLE	GEMINI	KLEAN

Resistenzen insgesamt unter geboosteren PIs sind nämlich deutlich seltener als unter NNRTIs, PI-Resistenzen kommen so gut wie nicht vor (Gupta 2008). Nachteile PI-haltiger Primärtherapien sind die teilweise etwas höheren Pillenzahlen und häufig auch gastrointestinale Nebenwirkungen – beides erschwert die Compliance. Bei der Auswahl des PIs geben oft nur Kleinigkeiten den Ausschlag, siehe Tabelle 6.6. Zu den gängigsten Kombinationen im einzelnen:

TDF+FTC plus Darunavir/r: Seit Februar 2009 für die Primärtherapie zugelassen, in den meisten Leitlinien empfohlen. Die Kombination war in der ARTEMIS-Studie mindestens so effektiv wie TDF+FTC plus Lopinavir/r. Hinsichtlich der Verträglichkeit (weniger Diarrhoen, weniger Lipidveränderungen) ergaben sich sogar Vorteile (Ortiz 2008). Die Effekte blieben auch über 96 Wochen bestehen (Mills 2009). Ein weiterer Vorteil dieser Kombination ist, dass sie einmal am Tag gegeben werden kann. Die Resistenzbarriere ist sehr hoch, unter Primärtherapien sind Resistenzen äußerst unwahrscheinlich.

TDF+FTC plus Atazanavir/r: Wurde 2008 für die Primärtherapie zugelassen. In der CASTLE-Studie war Atazanavir/r virologisch Lopinavir/r gleichwertig, bei günstigeren Lipidprofilen und vergleichbarer Verträglichkeit (Molina 2010). Obgleich randomisierte Studien keine Unterschiede zwischen ungeboostertem und geboostertem Atazanavir ergaben (Malan 2008, Squires 2009), wird allgemein die Boosterung mit Ritonavir empfohlen. Wesentliches Argument für die Kombination ist derzeit die unter allen PIs niedrigste Pillenzahl und das im Vergleich zu Lopinavir günstige Lipidprofil. Hauptnachteil sind die Hyperbilirubinämien, die sich nicht selten als zwar harmloser, jedoch störender Ikterus manifestieren.

TDF+FTC oder ABC+3TC plus Lopinavir/r: Galten und gelten in vielen Leitlinien als eine der zu bevorzugenden Kombinationen. Nach den Ergebnissen aus CASTLE, ARTEMIS und ACTG 5142 (siehe oben) wurde sie allerdings in den USA von dem DHSS auf eine „Alternative“ zurückgestuft. Für TDF+FTC als Backbone gibt es mehr Daten, allerdings fand die HEAT-Studie keine relevanten Unterschiede zu ABC+3TC (Smith 2009). Seit 2009 ist Lopinavir/r bei unbehandelten Patienten für die Einmalgabe zugelassen, nachdem mehrere Studien eine vergleichbare Effektivität und Verträglichkeit gezeigt hatten (Molina 2007, Gathe 2009). Allerdings gibt es Indizien für eine doch etwas schwächere Wirkung der Einmalgabe (Ortiz 2008, Flexner 2010). Ein Vorteil Lopinavirs gegenüber anderen geboosterten PIs, nämlich dass es nicht gekühlt gelagert werden muss, wurde 2010 mit Einführung der Norvir-Tabletten 2010 hinfällig.

ABC+3TC (oder TDF+FTC) plus Fosamprenavir/r: waren in der KLEAN-Studie in Effektivität und Verträglichkeit nahezu deckungsgleich mit ABC+3TC plus Lopinavir/r. Diarrhoen oder Cholesterinerhöhungen waren allerdings eben auch nicht seltener (Eron 2006). In der ALERT-Studie war Fosamprenavir/r etwa so effektiv wie Atazanavir/r, bei einem Backbone aus TDF+FTC (Smith 2006). Ein klares Argument für diese Kombination fehlt allerdings. In Europa ist zudem die einmal tägliche Gabe nicht zugelassen, obwohl sie auch gut funktioniert und dann wohl auch nur 100 mg Ritonavir reichen (Hicks 2009, Cohen 2010).

TDF+FTC plus Saquinavir/r: Saquinavir war der erste PI, für den ein Überlebensvorteil gezeigt wurde (Stellbrink 2000). In der relativ kleinen GEMINI-Studie war Saquinavir/r bei einem Backbone aus TDF+FTC nicht schlechter als Lopinavir/r (Walmsley 2009). In der noch kleineren BASIC-Studie war eine Einmalgabe (1000/100) auch hinsichtlich des Lipidprofil mit Atazanavir/r vergleichbar (Vrouenraets 2009). Nachteil ist die im Gegensatz zu anderen PIs zweimal tägliche Gabe und die relativ hohe Pillenzahl. Die Kombination wird daher kaum noch verwendet.

3. Zwei NRTIs plus ein Integrasehemmer

Mit Raltegravir wurde im 2009 der erste Integrasehemmer für die Primärtherapie zugelassen. Die Verträglichkeit und Effektivität solcher Regime sind exzellent, allerdings fehlen Langzeitdaten über mehr als vier Jahre, insbesondere zur Verträglichkeit. Indikationen ergeben sich derzeit vor allem, wenn NNRTIs oder PIs für die Primärtherapie eher ungünstig sind, vor allem wenn Interaktionen zu erwarten sind.

TDF+FTC (TDF+3TC) plus Raltegravir: In der großen STARTMRK-Studie war Raltegravir mindestens so effektiv wie Efavirenz (Lennox 2010). Die Viruslast sank im Raltegravir-Arm schneller, die CD4-Zellen stiegen deutlicher. Überdies war die Verträglichkeit besser, die Effekte hielten über 196 Wochen an (Rockstroh 2011). Zu beachten ist, dass es bislang fast ausschließlich Daten zu Raltegravir mit TDF-basierten NRTI-Backbones gibt, die Daten zu ABC+3TC oder anderen Backbones sind noch sehr limitiert. Eine Pilotstudie mit ABC+3TC plus Raltegravir zeigte allerdings nichts Negatives (Young 2010). Eine Einmalgabe ist im Gegensatz zu den meisten Primärtherapien nicht möglich (Vispo 2010, Eron 2011).

4. Drei oder vier NRTIs – „Triple- oder Quadruple-Nuke“

Reine Nuke-Therapien haben theoretisch Vorteile: es bestehen wenig Interaktionen und keine PI- oder NNRTI-typischen Nebenwirkungen. Zudem werden alle anderen Substanzklassen aufgespart. Leider ist Triple-Nuke schwächer als divergente Kombinationen aus mehreren Substanzklassen. Obwohl dies bei Quadruple-Nuke möglicherweise nicht der Fall ist, werden reine Nuke-Therapien mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität der NRTIs mittlerweile kaum noch verwendet. Sie sollen deshalb nur kurz angerissen werden.

AZT+3TC+ABC: In einer Tablette Trizivir® (zweimal täglich) die klassische Triple-Nuke-Therapie. Spätestens seit der doppelblind randomisierten ACTG 5095-Studie gilt Trizivir® nicht mehr als gleichwertig (Gulick 2004) und eindeutig schwächer als AZT+3TC plus Efavirenz. Dies gilt auch in so genannten Entwicklungsländern, wo Trizivir® gelegentlich noch propagiert wurde (Munderi 2010).

AZT+3TC+TDF: Wir selbst machten gute Erfahrungen mit diesem Ansatz (Mauss 2005). Offenbar ist AZT aufgrund unterschiedlicher Resistenzpfade protektiv für Tenofovir-assoziierte Mutationen (Rey 2006, siehe Kapitel *Resistenzen*). Allerdings fehlen größere Studien. Auch gibt es erste Gegenstimmen (Maggiolo 2009).

AZT+3TC+ABC+TDF: Einige Studien berichteten von niedrigen virologischen Versagerraten unter dieser Quadruple-Nuke-Therapie (Moyle 2006, Elion 2006, Gulick 2007, Ferrer 2008). Allerdings war bislang keine ausreichend gepowert, um eine vergleichbare Wirkung zu zeigen. In zwei randomisierten Studien kam es zu häufigen Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (Mallolas 2008, Puls 2010), in der ALTAIR-Studie war es weniger wirksam als klassische ART-Regime (Puls 2010). Über die Langzeittoxizität und -wirksamkeit ist zudem noch wenig bekannt.

TDF+3TC+ABC/DDI: sollten vermieden werden (Jemsek 2004, Gallant 2005, Khanlou 2005). Es droht ein frühes virologisches Therapieversagen, wahrscheinlich aufgrund niedriger genetischer Resistenzbarrieren (Landman 2005). Dies gilt auch für vorbehandelte Patienten, die ihre ART mit diesen Kombinationen „vereinfachen“ (Hoogwerf 2003, Perez-Elias 2005).

Fazit: Reine NRTI-Kombinationen sind in der Primärtherapie nicht sinnvoll. Triple-Nuke-Therapien sind zu schwach, die Ergebnisse einiger Kombinationen miserabel. Quadruple-Nuke ist zu wenig erforscht. Als Erhaltungstherapie sind reine Nuke-Therapien allerdings noch nicht vom Tisch (siehe unten).

5. Experimentelle Kombinationen

Antiretrovirale Therapien müssen noch verträglicher und effektiver werden. Zwar tun sich mit Integrase- und Entry-Inhibitoren neue Optionen auf, aber auch an der klassischen ART wird weiter geforscht. Zwei Ansätze galt bislang das größte Interesse: Kombinationen, die auf NRTIs verzichten (Nuke-Sparing) und so genannte Induktionstherapien. Beide Ansätze werden im Folgenden besprochen.

„Nuke-Sparing“

Dass alle klassischen ART-Regime als „Rückgrat“ jeweils zwei NRTIs („Nuke-Backbone“) enthalten, ist historisch begründet: NRTIs waren die ersten Medikamente auf dem Markt, und als die NNRTIs und PIs entwickelt wurden, war die Gabe von zwei NRTIs als Standard etabliert. Mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität der NRTIs wird „Nuke-Sparing“, also der Verzicht auf NRTIs, auch in der Primärtherapie zunehmend untersucht. Nuke-Sparing bei vorbehandelten Patienten wird weiter unten besprochen (siehe *Wann eine ART umstellen*). Wie sind die Daten in der Primärtherapie? Wie in der Tabelle 6.8 ersichtlich, sind die Studien bislang sehr klein.

NNRTI plus PI: Die erste große Studie, die überzeugende Daten zu Nuke-Sparing brachte, war ACTG 5142 (Riddler 2008, Haubrich 2011, siehe oben). Sie zeigte, dass eine Kombination aus Lopinavir/r und Efavirenz nicht schlechter ist als Lopinavir/r oder Efavirenz plus jeweils zwei NRTIs. Ein kleine randomisierte Studie fand ebenfalls keinen Nachteil (Harris 2009), eine andere an afrikanischen Patienten dagegen einen Nachteil von Nuke-Sparing (verschiedene NNRTIs plus PIs) gegenüber Standard-Regimen (Duvivier 2008). Insgesamt ist die Datenlage begrenzt. Unklar ist derzeit, ob Nebenwirkungen durch diese Nuke-Sparing-Regime tatsächlich reduziert werden. In HIVNAT009 wurde berichtet, dass sich die Lipoatrophie zurückbildet (Boyd 2005), in CTN 177 hatte Nuke-Sparing günstige Effekte auf das Laktat (Harris 2005). In ACTG 5142 war die Lipoatrophierate vermindert (Haubrich 2009), die Verträglichkeit ansonsten jedoch nicht besser als unter konventionellen Regimen. Dyslipidämien wurden sogar häufiger beobachtet (Riddler 2008). Versuche wurden auch mit Doppel-PI-Strategien gemacht, die angesichts schlechter Ansprechraten wohl nicht weiter verfolgt werden (Landman 2009, Ulbricht 2011).

INI/CCR5A plus PI: Auf diesem Gebiet tut sich einiges, viele Studien laufen vor allem mit Raltegravir und Maraviroc, jeweils geboostert mit einem PI: so wird Raltegravir nicht nur mit Lopinavir/r oder Atazanavir/r (u.a. PROGRESS, CCTG 589), sondern auch mit Darunavir/r bei therapie-naiven Patienten getestet (RALDAR, NEAT 001). Auch Maraviroc wird mit Darunavir/r kombiniert (MODERN). Aber das ist noch Zukunftsmusik. Was liegen bislang für Daten vor?

In der randomisierten PROGRESS-Studie an 206 therapie-naiven Patienten zeigte sich unter Raltegravir und Lopinavir/r ein rascherer und beeindruckender Abfall schon nach 8 Wochen, verglichen mit einer klassischen Kombination aus TDF+FTC plus Lopinavir/r. Nach 48 Wochen waren der antivirale Effekt und die Verträglichkeit vergleichbar (Reynes 2011) und blieben, abgesehen von etwas mehr CK-Erhöhungen, über 96 Wochen stabil (Soto-Malave 2011). In ACTG 5262, einer einarmigen Studie mit DRV/r plus Raltegravir verfehlten dagegen relativ viele Patienten nach 48 Wochen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze – immerhin 5/112 Patienten zeigten sogar Resistenzen gegen Raltegravir (Taiwo 2011). Auffälligerweise zeigten sich bei den Patienten bereits zur Baseline relativ viele Resistenzen, und es stellt sich die Frage, ob wirklich alle Patienten therapie-naiv waren. Aber: auch in der SPARTAN-Studie unter der experimentellen Kombination aus Raltegravir und ungeboostertem Atazanavir (300 mg BD) entwickelten immerhin 4/63 (6,3 %) Patienten Raltegravir-Resistenzen (Kozal 2010). Diese Studie wurde darauf hin sogar vorzeitig abgebrochen. Unglücklicherweise lagen keine PK-Daten bei den Patienten mit virologischem Versagen vor, die möglicherweise das Therapieversagen hätten erklären können. Wahrscheinlich senkt Raltegravir jedoch den Spiegel von Atazanavir (Zhu 2010). Auffällig in SPARTAN war zudem eine hohe Rate von schweren Hyperbilirubinämien (Grad 4), die unter Atazanavir plus Raltegravir bei 21 % lagen, verglichen mit keinem einzigen Fall im Vergleichsarm mit TDF+FTC plus Atazanavir/r. Diese Kombination

kann daher in dieser Form nicht empfohlen werden. Angesichts der wahrscheinlich doch eher niedrigen Resistenzbarriere wird ein geboosterter PI als Partner erforderlich sein.

Tabelle 6.7: Nuke-Sparing bei therapienaiven und gering gradig vorbehandelten Patienten, prospektive Studien, jeweils Intention-to-treat-Analyse

	n (naiv)	Kombination	(Studie)	Anteil < 50 Kopien/ml
NNRTI + PI				
Staszewski 1999	148 (126)*	EFV+IDV	(006-Studie)	47 % nach 48 Wo
Boyd 2003	61 (0)*	EFV+IDV/r	(HIVNAT 009)	69 % nach 96 Wo
Allavena 2005	86 (65)*	EFV+LPV/r	(BIKS)	73 % nach 48 Wo (< 400)
Riddler 2008	253 (253)	EFV+LPV/r	(ACTG 5142)	83 % nach 96 Wo
Harris 2009	14 (14)	NVP+LPV/r	(CTN 177)	78 % nach 48 Wo
Ward 2006	63 (63)	EFV+ATV/r	(BMS 121)	63 % nach 48 Wo
INI/CCR5 + PI				
Kozal 2010	63 (63)	RAL+ATV	(SPARTAN)	81 % nach 24 Wo
Portsmouth 2011	60 (60)	MVC+ATV/r	(A4001078)	74 % nach 48 Wo
Nozza 2011	19 (19)	MVC+LPV/r	(VEMAN)	83 % nach 12 Wo
Reynes 2011	103 (103)	RAL+LPV/r	(PROGRESS)	83 % nach 48 Wo
Taiwo 2011	112 (112)	RAL+DRV/r	(ACTG 5262)	26 % VF nach 48 Wo

*alle PI-naiv. VF = Virologic failure

Viel versprechende erste Resultate zeigten sich zu der Kombination aus Atazanavir/r und niedrig dosiertem Maraviroc (Portsmouth 2011). Resistenzen wurden in dieser Studie nicht beobachtet, derzeit laufen größere Studien mit Maraviroc und Darunavir/r wie die MODERN-Studie. Wichtig dürfte dabei auch die Kombination von Maraviroc mit einem geboosterten PI sein, da der Tropismus-Test nicht in allen Fällen valide Resultate liefert und bei Nicht-Erkennen von Non-R5-Viren die Gefahr bestünde, dass die Patienten mit einer insuffizienten Monotherapie zu beginnen. Angesichts der aktuellen Datenlage ist es weiterhin zu früh, um Nuke-Sparing als gleichberechtigten Ansatz empfehlen zu können. Valide Ergebnisse durch ausreichend gepowerte Studien werden allerdings noch etwas auf sich warten lassen.

Monotherapien, Schaukeltherapien

Geht es noch einfacher? Im Sommer 2003 wurde ein avantgardistisches Konzept vorgestellt: Monotherapie mit geboosterten PIs. Angesichts der hohen Resistenzbarrieren geboosterter PIs war der Erfolg beachtlich (Gathe 2009). Insbesondere die Lipotrophie lässt sich wohl vermeiden (Kolta 2011). Allerdings sind meist doch niedrige Virämien messbar. So erreichten in der MONARK-Studie nach 48 Wochen nur 64 % (versus 75 % unter AZT+3TC+Lopinavir/r) unter Lopinavir/r eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Delfraissy 2008). Nach 96 Wochen es nur noch 47 % (Ghosn 2010). Auch Darunavir/r schwächelte bereits in einer kleinen Pilotstudie (Patterson 2009). Einer Übersicht zufolge sind Monotherapien eben doch etwas weniger wirksam (Bierman 2009) und damit als Primärtherapie nicht zu empfehlen. Angesichts der großen Auswahl gut verträglicher Kombinationen fällt es schwer, abgesehen von Kostenaspekten, Argumente für die Monotherapie zu finden.

Ein weiterer Ansatz sind alternierende Schaukel-Therapien. In SWATCH wurden 161 Patienten auf D4T+DDI+Efavirenz oder AZT+3TC+Nelfinavir randomisiert (Martinez-Picado 2003). Ein dritter Arm wechselte alle drei Monate zwischen beiden Regimen. Nach 48 Wochen war das virologische Versagen im alternierenden Arm signifikant reduziert. Hinsichtlich anderer Parameter (CD4-Zellen, Nebenwirkungen) ergaben

sich keine Unterschiede. Angesichts der guten Verträglichkeit vieler Therapien haben solche alternierenden Strategien, die die Patienten durchaus auch durcheinander bringen können, nie keine wirkliche Bedeutung erlangt.

Intensivere (Induktions-) Behandlung mit 4-5 Medikamenten

Gelegentlich wird auch heute noch die Frage aufgeworfen, ob nicht bei Patienten mit hoher Viruslast intensivere Ansätze als konventionelle Dreifachkombinationen nötig sind. Aus Sorge um schnell auftretende Resistenzen beginnen einige Behandler bei diesen Patienten mit einer „Induktion“ aus vier oder gar fünf Medikamenten, die dann bei guter Virussuppression auf eine Dreifachkombination vereinfacht wird. Validiert ist dieses Konzept nicht, das auf theoretischen Überlegungen oder Modellstudien basiert, denen zufolge die Viruslast unter intensiveren Kombinationen rascher sinkt als unter Standardtherapien (Ramratnam 2004). Zu unterscheiden sind Ansätze, in denen mehr Einzelsubstanzen gegeben werden, von Ansätzen, in denen drei statt zwei Wirkstoffklassen verwendet werden.

Mehr Einzelsubstanzen: bringen wohl keine Vorteile. Jeweils zwei PIs statt einem oder zwei NNRTIs statt einem hatten sogar eher negative Folgen (Katzenstein 2000, van Leth 2004). Auch für drei statt zwei NRTIs gibt es kein Argument (Staszewski 2003, Orkin 2005, Mallolas 2008, Hammer 2010). Die ACTG 5095-Studie zeigte bei 765 Patienten keinerlei Unterschiede zwischen Combivir®+Efavirenz und Trizivir®+Efavirenz, auch nicht bei hoher Viruslast (Gulick 2005).

Mehr Wirkstoffklassen: Bei der Frage, ob man drei statt zwei Wirkstoffklassen einsetzen soll, ist die Datenlage nicht ganz so eindeutig. Allerdings wurden die großen Studien zu dem Thema, darunter ACTG 388 (Fischl 2003), ACTG 384 (Robbins 2003, Shafer 2003), INITIO (Yeni 2006) oder FIRST (MacArthur 2006) mit heute veralteten Kombinationen durchgeführt. Der Haupt-PI war meist Nelfinavir, DDI+D4T der Haupt-Backbone. Die Aussagekraft ist somit begrenzt. Eine neuere, randomisierte Studie zeigte durch die zusätzliche Gabe von T-20 bei Late Presentern ein gewissen Effekt auf die Viruslast nach 24 Wochen, der allerdings nach 48 Wochen nicht mehr darstellbar war (Joly 2010).

Fazit: Durch intensive Therapien werden wohl nur Toxizität und Kosten produziert. In den obigen Studien standen einer erhofften Wirkungsverstärkung (die meist gar nicht gezeigt werden konnte) stärkere Nebenwirkungen gegenüber. Es besteht die Gefahr, dass Patienten dadurch überfordert werden. Derzeit ist deshalb weder klar, ob und bei welchen Patienten eine intensive Therapie sinnvoll ist, noch welche Substanzen gewählt werden sollen.

6. Ungünstige Primärtherapien

Zu den ungünstigen Kombinationen zählen alle Arten von Mono- und Zweifachtherapien, insbesondere zwei NRTIs, aber auch ein NRTI plus ein NNRTI (Montaner 1998). Bei den NRTIs sollte darauf geachtet werden, dass sie nicht um die gleichen Basen konkurrieren. Zwei Thymidin-Analoga (AZT+D4T) bzw. zwei Cytidin-Analoga (FTC+3TC) wirken sogar antagonistisch (Pollard 2002). D4T sollte einem Rote-Hand-Brief von BMS vom März 2011 zufolge generell vermieden werden.

Ritonavir in voller Dosierung (nicht als Booster!) ist aufgrund der schlechten Verträglichkeit zu vermeiden. Auch wenn es sicherlich kein Kunstfehler ist, sie noch zu verwenden – für DDI, aber auch für Indinavir, Saquinavir oder Nelfinavir gibt es heute in der Primärtherapie keine rationalen Gründe mehr. T-20, Maraviroc, Etravirin und Tipranavir sind für die Primärtherapie nicht zugelassen. Amprenavir (Agenerase®), DDC (HIVID®) und Saquinavir-Weichkapseln (Fortovase®) sind inzwischen vom Markt genommen worden.

Vermeidbare Fehler: Was in der Primärtherapie nichts zu suchen hat

- Mono- oder Duotherapien (außerhalb von Studien), aber auch ein „langames Steigern – stattdessen: immer mit der ganzen ART anfangen!
- Ein Einschleichen der Dosis (bis auf Nevirapin!)
- T-20, Delavirdin, Tipranavir, Etravirin, Maraviroc (alle in Europa für Primärtherapie nicht zugelassen)
- DDC (HIVID®), SQV-SGC (Fortovase®), Amprenavir (Agenerase®) – der Vertrieb wurde eingestellt
- Ritonavir (unverträglich – nur als Boosterung zu verwenden)
- AZT+D4T und 3TC+FTC (antagonistische Wirkung)
- D4T generell ohne gute Begründung, warum es sein muss (gibt's die?)
- TDF+DDI (diverse Gründe), D4T+DDI (zu toxisch)
- TDF im Rahmen von Triple-Nuke (vor allem ohne Thymidinanaloga)
- Gleichzeitiger Beginn von ABC und NNRTIs ohne HLA-Test (Allergiepotehtial)
- Efavirenz+Nevirapin (zu toxisch)
- Efavirenz oder Nevirapin + Raltegravir (niedrige Resistenzbarriere)

NNRTI-Kombinationen: wirken nicht-kompetitiv am gleichen Ansatzpunkt, alle können überdies ein Exanthem verursachen, bei dem die Differentialdiagnose schwierig wird. Die Efavirenz-Spiegel scheinen durch Nevirapin relevant zu sinken (Veldkamp 2001). Nach der 2NN-Studie scheint die Kombination aus Nevirapin und Efavirenz endgültig vom Tisch. Der Kombinationsarm schnitt vor allem aus Toxizitätsgründen schlechter ab als die Vergleichsarme (Van Leth 2004). NNRTIs sollten wohl auch nicht mit Raltegravir allein kombiniert werden, die Resistenzbarriere dürfte eher niedrig liegen.

TDF-Triple-Nuke: Tenofovir sollte nicht im Rahmen einer Triple-Nuke-Therapie gegeben werden. Zu viele Studien haben von einem schlechten Ansprechen berichtet, insbesondere in Kombination mit ABC+3TC (Hoogewerf 2003, Jemsek 2004, Khanlou 2005, Gallant 2005). Siehe dazu das Kapitel Triple-Nuke.

TDF+DDI: Wenigstens fünf Studien, in denen TDF+DDI plus ein NNRTI getestet wurden, fanden eine hohe virologische Versagerrate (Leon 2005, Podzamczar 2005, Maitland 2005, van Lunzen 2005, Torti 2005). Virologisches Therapieversagen wurde vor allem bei deutlichem Immundefekt und hoher Viruslast beobachtet. Die Firma BMS verschickte sogar einen Warnbrief zu TDF+DDI. Auch gibt es inzwischen Berichte zu ungünstigen Auswirkungen auf die CD4-Zellen (Kakuda 2004, Barrios 2005). Die Gründe dafür liegen möglicherweise in ungünstigen Interaktionen zwischen TDF+DDI. Dazu kommen Berichte über eine gesteigerte Toxizität und insbesondere Pankreatitiden (Blanchard 2003, Martinez 2004) – die Kombination TDF+DDI hat in der antiretroviralen Therapie keinen Platz mehr.

Langsames Steigern: Alle Medikamente sollten gleichzeitig begonnen werden. Es ist bestehen signifikante Unterschiede zwischen Patienten, die entweder gleich drei oder zunächst nur zwei Substanzen erhalten (Gulick 1998, Ait-Khaled 2002). Das Risiko virologischen Therapieversagens bleibt noch nach Jahren verdoppelt, auch wenn nur wenige Wochen eine Duotherapie gegeben wird (Phillips 2002). Ein „sich Herantasten“, wie es bisweilen aus Sorge um Nebenwirkungen praktiziert wird, ist also unnötig und gefährlich. Dies gilt auch für die Dosierungen – es sollte (Ausnahme: Nevirapin!) immer mit den vollen Dosen begonnen werden.

Literatur

- Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
- Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002, 7:43-51.
- Allavena C, Ferre V, Brunet-Francois C, et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2005, 39:300-6.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-8.
- Barrios A, Rendon A, Negro E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005;19:569-575.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- Bierman WF, van Aagtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009, 23:279-91.
- Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e57-62.
- Boltz V, Bao Y, Lockman S, et al. The Risk of Virologic Failure Associated with Low Frequency Nevirapine-resistant Variants in Women Initiating Nevirapine-containing ART Varies Depending on the History of Exposure to sd-Nevirapine: OCTANE/ACTG 5208. Abstract 105, 19th CROI 2012, Seattle.
- Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Med* 2005, 6:410-20.
- Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J AIDS* 2009;51:20-28.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2007;8:164-72.
- Clumeck N, Mwamba C, Kabeya K, et al. First-line ART with Lopinavir/ritonavir vs Nevirapine with Tenofovir/Emtricitabine or Zidovudine/Lamivudine in a Developing Country: Week 96 of a Prospective Randomized Trial. Abstract 88LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Cohen C, DeJesus E, Lamarca A, et al. Similar virologic and immunologic efficacy with fosamprenavir boosted with 100 mg or 200 mg of ritonavir in HIV-infected patients: results of the LESS trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:239-47.
- Cohen C, Molina J, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *JAIDS*. 2012 Feb 16. [Epub ahead of print]
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1038-46.
- DeJesus E, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. *Int J Clin Pract* 2011, 65:1240-9.
- DeJesus E, Mills A, Bhatti L, et al. Nevirapine (NVP) vs ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) combined with tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in first-line therapy: NEWART 48-week data. P4, 10th Int CDTHI 2010, Glasgow.
- Delfraissy JF, Flandre P, Delaunay C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:385-93.
- Duvivier C, Ghosn J, Assoumou L, et al. Initial therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens is more effective than with regimens that spare them with no difference in short-term fat distribution: Hippocampe-ANRS 121 Trial. *J Antimicrob Chemother* 2008, 797-808.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- Elion R, Cohen C, DeJesus E, et al. Once-daily abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve subjects: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 324-33.
- Eron J, Yeni P, Gather J, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:476-482.
- Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:907-15.
- Ferrer E, Gatell JM, Sanchez P, et al. Zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-infected naïve patients: a 96-week prospective one-arm pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24:931-4.
- Fischl MA, Ribaldo HJ, Collier AC, et al. A randomized trial of 2 different 4-drug antiretroviral regimens versus a 3-drug regimen, in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* 2003; 188:625-34.
- Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2009, 51:562-8.
- Flexner C, Tierney C, Gross R, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1041-52.

- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis* 2005, 192:1921-30.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004, 292: 191-201.
- Gardner E, Peng G, Telzak E, et al. Analysis of the relationship between antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective randomized clinical trial. Abstract 777, 15th CROI 2008, Boston.
- Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. *J AIDS* 2009, 50:474-81.
- Ghosh J, Flandre P, Cohen-Codar I, et al. Long-term (96-week) follow-up of antiretroviral-naive HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. *HIV Med* 2010, 11:137-42.
- Gulick RM, Lalama CM, Ribaudo HJ, et al. Intensification of a triple-nucleoside regimen with tenofovir or efavirenz in HIV-1-infected patients with virological suppression. *AIDS* 2007;21:813-23.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *JAMA* 1998, 280:35-41.
- Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004, 350:1850-1861.
- Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008, 47:712-22.
- Hammer SM, Ribaudo H, Bassett R, et al. ACTG 372A. A randomized, placebo-controlled trial of abacavir intensification in HIV-1-infected adults with virologic suppression on a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Clin Trials* 2010, 11:312-24.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337: 725-33.
- Harris M, Côté H, Ochoa C, et al. A randomized, open-label study of a nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *J AIDS* 2009, 50:335-7.
- Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1109-18.
- Haubrich RH, Riddler SA, Ribaudo H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:2269-78.
- Hicks CB, DeJesus E, Sloan LM, et al. Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:395-403.
- Hoffmann C, Wolf E. Pitfalls of cross-trial comparisons: a systematic review of randomized clinical trials using zidovudine, lamivudine and efavirenz in treatment naive HIV infected patients. Abstract P7.9/05, 11th EACS 2007, Madrid
- Hoogwerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003; 362:1979-80.
- Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51, 11th CROI 2004, San Francisco.
- Joly V, Fagard C, Descamps D, et al. Intensification of HAART through the addition of enfuvirtide in naive HIV-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a prospective randomised multicenter trial. Abstract 282, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Kakuda TN, Anderson PL, Becker SL. CD4 cell decline with didanosine and tenofovir and failure of triple nucleoside/nucleotide regimens may be related. *AIDS* 2004;18:2442-4.
- Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. *JID* 2000, 182:744-50.
- Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients. *AIDS Pat Care STD* 2005, 19:135-40.
- Kolta S, Flandre P, Van PN, et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARK trial. *Curr HIV Res* 2011, 9:31-9.
- Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, et al. The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300mg BID plus raltegravir (RAL) 400mg BID (ATV+RAL) in treatment-naive HIV-infected subjects. Abstract THLB204, 18th IAC 2010, Vienna.
- Landman R, Capitant C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted dual protease inhibitor therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: the 2IP ANRS 127 study. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:118-25.
- Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1127-9.

- Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J AIDS* 2010, 55:39-48.
- Lennox JL, Dejesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:796-806.
- Leon A, Martinez E, Mallolas J, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005, 19:213-5.
- MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006, 368:2125-35.
- Maggiolo F, Airoldi M, Ripamonti D, et al. TAMs prevention in first-line HAART. Abstract MOPEB059, 5th IAS 2009, Cape Town
- Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J AIDS* 2008, 47:161-7.
- Mallolas J, Pich J, Penaranda M, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2008;22:377-84.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. *J AIDS* 2009, 52:350-6.
- Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004, 364:65-7.
- Martinez-Picado J, Negro E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 81-9.
- Mathias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. Abstract TUE0098, XVI IAC 2006, Toronto.
- Mauss S, Milinkovic A, Hoffmann C, et al. Low rate of treatment failure on antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and zidovudine. *AIDS* 2005 , 19:101-2.
- McIntyre J et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among antiretroviral-naïve women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. Abstract 153LB, 17th CROI, 2010.
- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. 30. *AIDS* 2009, 23:1679-88.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372:646-655.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J AIDS* 2010, 53:323-32.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
- Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1505-14.
- Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998, 279: 930-7.
- Moyle G, Higgs C, Teague A, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating ART. *Antivir Ther* 2006, 11:73-8.
- Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37.
- Moyle GJ, Dejesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the zigen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005, 38:417-425.
- Munderi P, Walker AS, Kityo C, et al. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. *HIV Med* 2010, 11:334-44.
- Nozza S, Galli L, Antinori A, et al. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. CDB325, 5th IAS 2011, Rome.
- Orkin C, Stebbing J, Nelson M, et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother* 2005, 55:246-51
- Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22:1389-1397.
- Patterson P, Krolewiecki A, Tomaka F, et al. A Phase II, open-label trial in treatment naïve HIV-1-infected subjects who received DRV/RTV as induction monotherapy. Abstract PS4/4, 12th EACS 2009, Cologne.
- Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS* 2005, 19:695-8.
- Phidisa II Writing Team. A randomized factorial trial comparing 4 treatment regimens in treatment-naïve HIV-infected persons with AIDS and/or a CD4 cell count <200 cells/µL in South Africa. *J Infect Dis* 2010; 202:1529-37.

- Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005, 10:171-7.
- Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J AIDS* 2006 Nov 9;
- Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naïve (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:699-704.
- Portsmouth S, Craig C, Mills A, et al. 48-week results of a dual-therapy regimen of once-daily maraviroc (MVC) 150 mg in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) + ATV/r in treatment-naïve (TN) patients infected with CCR5-tropic HIV. Abstract TUAB0103, 5th IAS 2011, Rom.
- Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J AIDS* 2010, 55:49-57.
- Puls RL, Srasuebkul P, Petoumenos K, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naïve, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:855-64.
- Ramratnam B, Ribeiro R, He T, et al. Intensification of antiretroviral therapy accelerates the decay of the HIV-1 latent reservoir and decreases, but does not eliminate, ongoing virus replication. *J AIDS* 2004, 35:33-7.
- Rey D, Hoen B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:380-8.
- Rey D, Krebs M, Partisani M, et al. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2006; 43: 530-4.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-2106.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303.
- Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *CID* 2011, 53:807-16.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371:1417-1426.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15.
- Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm³ in Mexico. *J AIDS* 2010, 53:582-8.
- Smith K, Weinberg W, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of once-daily boosted fosamprenavir or atazanavir with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients: 24-week results from COL103952 (ALERT). Abstract H-1670, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1547-56.
- Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:339-48.
- Soto-Malave R, Lawal A, Reynes J, et al. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral-Naïve Subjects: 96-Week Efficacy and Safety Results of the PROGRESS Study. Abstract SO3-17, XV Con Paname Inf 2011, Uruguay.
- Squires K, Young B, DerJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir (ATV) compared to ATV/ritonavir (RTV, r), each in combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC), after initial suppression with ABC/3TC + ATV/r in HIV-1 infected patients: 84 week results of the ARIES trial. Abstract WELBB103, 5th IAS 2009, Cape Town.
- Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *NEJM* 1999, 341:1865-73.
- Staszewski S, Stark T, Knecht G, et al. The Quad study: A pilot-study to assess the efficacy and safety of trizivir + RTV-boosted saquinavir compared to combivir + RTV-boosted saquinavir in ART-naïve patients with high viral load and low CD4 count. Abstract 1/1, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
- Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011, 25:2113-22.

- Torti C, Quiros-Roldon E, Regazzi M, et al. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005, 10:505-13.
- Ulbricht KU, Behrens GM, Stoll M, et al. A Multicenter, Open Labeled, Randomized, Phase III Study Comparing Lopinavir/Ritonavir Plus Atazanavir to Lopinavir/Ritonavir Plus Zidovudine and Lamivudine in Naive HIV-1-Infected Patients: 48-Week Analysis of the LORAN Trial. *Open AIDS J.* 2011;5:44-50.
- van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99.
- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363:1253-63.
- van Lunzen J, Schewe K, Kuhlmann B, et al. High rate of virological failure during once daily therapy with tenofovir + didanosine 250 mg + efavirenz in antiretroviral-naive patients—results of the 12-week interim analysis of the TEDDI trial. Abstract TuPp0306, 3rd IAS 2005, Rio.
- Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. *J Infect Dis* 2001, 184: 37-42.
- Vispo E, Barreiro P, Maida J, et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:197-204.
- Vrouenrats SM, Fernandez Garcia E, Jackson A. Both once-daily saquinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir, when combined with tenofovir/ emtricitabine, conserve adipose tissue, only modestly affect lipids and exhibit mild reduction in glomerular filtration over 48 weeks: the BASIC trial. Abstract LBPS10/6, 12th EACS 2009, Cologne.
- Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J AIDS* 2009 Feb 12.
- Ward D, Bush L, Thiry A, et al. Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and Efavirenz (EFV) NRTI-Sparing Regimens in Treatment-Naive Adults: BMS -121 Study. Abstract H-1057, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 287-98.
- Young B, Vanig T, Dejesus E, et al. A pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48-week results of the SHIELD trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:260-9.
- Zhu L, Butterson J, Persson A, et al. Pharmacokinetics and safety of twice-daily atazanavir 300 mg and raltegravir 400 mg in healthy individuals. *Antivir Ther* 2010, 15:1107-14.

6.7. Wann eine ART umstellen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Antiretrovirale Therapien müssen häufig modifiziert werden. Zwar ist die Zahl der Umstellungen und Abbrüche in den letzten Jahren gesunken, doch ist sie immer noch relevant. In Euro-SIDA waren von fast 1.200 Patienten mit ART-Beginn nach 1999 zwar nach einem Jahr noch 70 % auf ihrer Primärtherapie, doch 24 % hatten die ART geändert, 6 % ganz abgebrochen (Mocroft 2005). In der Schweizer Kohorte hatten unter 1.318 Patienten, die zwischen 2005 und 2008 eine ART begonnen hatten, immerhin 42 % die ART nach einem Jahr modifiziert, darunter 22 % aufgrund von Nebenwirkungen (Elzi 2010). Die Gründe einer Umstellung (Pausen werden gesondert besprochen), auf die hier näher eingegangen werden soll, sind vor allem

- akute Nebenwirkungen
- Langzeittoxizitäten bzw. die Sorge davor
- virologisches Versagen

6.7.1. Umstellung bei akuten Nebenwirkungen

Nicht immer muss sofort umgestellt werden. Milde Übelkeit oder Diarrhoen am Anfang können und sollten toleriert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen in den ersten Wochen sind ungefährlich, können gut behandelt werden (siehe Kapitel *Nebenwirkungen*) und bessern sich oft. Das gilt auch für milde ZNS-Störungen unter Efavirenz oder milde Allergien. Bei bestimmten Problemen (siehe Kasten) muss eine ART jedoch zügig umgestellt werden, um den Patienten nicht zu gefährden.

Nebenwirkungen, die fast immer eine Umstellung erfordern

- Schwere Diarrhoen, die trotz Loperamid auch nach mehreren Wochen noch persistieren (am ehesten Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir)
- Schwere Übelkeit, die trotz Metoclopramid persistiert, eine Dauermedikation erfordert oder zu Gewichtsverlust führt (am ehesten AZT, DDI)
- Persistierende Schlafstörungen (Efavirenz)
- Polyneuropathien (D4T, DDI, evtl. 3TC – Rückbildung oft sehr langsam)
- Eine schwere Anämie (AZT)
- Eine schwere, progrediente Muskelschwäche (D4T! DDI!)
- Pankreatitis (DDI, DDI+TDF!, D4T+DDI!, selten auch Lopinavir/r)
- Laktatazidose (am ehesten D4T+DDI, aber auch alle anderen NRTIs)
- Schwere Allergien mit Schleimhautbeteiligung und/oder Fieber (am ehesten ABC, NNRTIs, seltener auch Fosamprenavir, Darunavir)
- Niereninsuffizienz (Tenofovir, Indinavir), Nephrolithiasis (Indinavir)
- Hepatotoxizität mit Transaminasen > 100 U/l (Nevirapin, Tipranavir)
- Manifeste Ikterus (Nevirapin, Atazanavir, Indinavir, Tipranavir)
- Rhabdomyolyse (Raltegravir)
- Schwere, rezidivierende Nagelbettentzündungen (Indinavir, evtl. auch 3TC)
- Depression, Psychosen (Efavirenz, evtl. auch AZT)

6.7.2. Umstellungen bei/aus Sorge vor Langzeittoxizitäten

Viele Behandler haben in den letzten Jahren virologisch erfolgreiche Kombinationen aus Sorge vor Langzeittoxizitäten – vor allem Lipodystrophie und Dyslipidämien – umgestellt. Diese „Switch-Strategie“ beruht auf der Annahme, dass einzelne antiretrovirale Substanzen unterschiedlich toxisch sind. Die wichtigsten Switch-Studien werden im Folgenden besprochen.

Ersatz des Proteasehemmers durch andere Substanzen

PIs haben eine Reihe von Langzeitnebenwirkungen. Dazu zählen die Lipodystrophie mit einer Fettansammlung abdominal und nuchal, aber auch gastrointestinale Probleme und Dyslipidämien. Die Studienlage zum Ersatz eines virologischen ansonsten erfolgreichen PIs durch andere Klassen wie NNRTIs, NRTIs und neuerdings auch Integrasehemmern liefert derzeit folgendes Bild: Der Ersatz ist virologisch weitgehend sicher, wenn die Viruslast zuvor konstant supprimiert ist und keine Resistenzen bestehen (Tabelle 7.1).

Tabelle 7.1: Randomisierte Studien zum Switch von PIs auf andere Substanzen

Quelle	n	Wo	Viruslast Effekt	Effekt des Switchs auf Lipide (L) oder Lipodystrophie (LD)
PI → NVP				
Barreiro 2000	138	24	Vorteil	L idem, LD besser
Ruiz 2001	106	48	n.s.	L besser, LD idem
Arranz-Caso 2005	160	48	n.s.	L besser, LD besser
PI → EFV				
Becker 2001	346	48	Vorteil	L idem
Molina 2005	355	48	Vorteil	L/LD k.a., Nebenwirkungen ähnlich
PI → ABC				
Clumeck 2001	211	24	Vorteil	L besser, LD subjektiv besser
Opravil 2002	163	84	Nachteil (Trend)	L besser, LD idem
Katlama 2003	209*	48	n.s.	L besser, LD besser
Keiser 2005	104	28	n.s.	L besser
PI → EFV vs NVP				
Negredo 2002	77	48	n.s.	L nur unter NVP besser, LD idem
Calza 2005	130	48	n.s.	L sogar schlechter, wenn der PI-Arm Lipidsenker erhielt
PI → EFV vs NVP, ABC				
Martinez 2003	460	48	Trend gegen ABC	L nur unter ABC besser. LD wohl idem
PI → RAL				
Eron 2010	350	24	Nachteil	L besser
Martinez 2010+2012	139	48	n.s.	L besser, auch einige Biomarker

In allen Studien (bis auf: Martinez 2003) wurde offen gegen die Fortführung des PIs randomisiert. Alle Patienten waren zum Switch-Zeitpunkt mehrere Monate unter PIs und hatten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Viruslast im Switch-Arm versus fortführender Arm. Wo = Wochen, LD = Lipodystrophie, L = Lipide, n.s. = nicht signifikant. *nur 62 % waren auf einem PI, der Rest war auf NNRTI oder Triple-Nuke.

Hinsichtlich der Lipide scheint der Ersatz des PIs einiges zu bewirken, bei der Lipodystrophie sind die Effekte aber eindeutig schwächer. Die Lipide verbessern sich am ehesten nach Wechsel auf Abacavir und Raltegravir, am wenigsten unter Efavirenz. Die Lebensqualität und Therapiezufriedenheit besserte sich in den meisten Studien in den Switch-Armen deutlich, wahrscheinlich schon aufgrund der Reduktion der Pillenzahl. In einer größeren Studie, die hauptsächlich die Lebensqualität untersuchte, zeigte sich eine deutliche Besserung nach Wechsel von PIs auf Efavirenz (Campo 2010).

Die Umstellung bzw. Ersatz des PIs hat auch gewisse Risiken. Zu beachten ist dass nie sicher ist, ob unter einem neuen Regime die Virussuppression bestehen bleibt. Vor allem bei langjähriger Vorbehandlung ist Vorsicht geboten. Ein Beispiel dafür, was bei einer „strategischen“ Umstellung alles passieren kann, zeigt Tabelle 7.3. Dieser Fall zeigt auch, wie vorsichtig man mit Umstellungen sein muss, wenn in der Vorgeschichte insuffizient (Duotherapie!) therapiert wurde. Das Eis ist dünn!

Vor allem der Wechsel auf Abacavir, also eine reine Nuke-Therapie, birgt vor allem bei NRTI-Vortherapie ein erhöhtes Risiko für ein virologisches Versagen (Bommenell 2011). Letzteres war auch unter Raltegravir in den SWITCHMRK-Trials zu beobachten (Eron 2010). In diesen großen Phase II-Studien waren insgesamt 702 Patienten auf einer stabilen und funktionierenden Lopinavir-Therapie randomisiert worden, auf Raltegravir zu wechseln oder Lopinavir/r fortzuführen. Zwar besserten sich die Lipide durch den Wechsel, jedoch konnten die Ergebnisse nach 24 Wochen „eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir hinsichtlich der Viruslastsuppression nicht nachweisen“. Im Klartext: in der ITT-Analyse nach 24 Wochen waren nur 82 % unter Raltegravir unter der Nachweisgrenze unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 88 % unter dem fortgeführten PI. Die Viruslast-Durchbrüche betrafen vor allem länger vorbehandelte Patienten mit vorherigem Therapieversagen. In einer kleineren, offen randomisierten Studie aus Spanien wurden diese Beobachtungen nicht gemacht, die Patienten waren allerdings länger unter der Nachweisgrenze gewesen (Martinez 2010).

Zu beachten sind schließlich die potentiellen Nebenwirkungen der neuen Medikamente, auf die umgestellt wird: Bei Nevirapin ist, wenngleich seltener als bei therapie-naiven Patienten, bei einer Umstellung mit Rash bzw. Hepatotoxizität zu rechnen, bei Efavirenz mit ZNS-Störungen. Bei Abacavir droht ohne vorherige HLA-Typisierung die HSR. Zur Umstellung bzw. zu einem PI-Ersatz durch Maraviroc liegen noch keine Daten vor, allerdings wird dies derzeit untersucht.

Wechsel auf Atazanavir

Möglicherweise muss der PI nicht immer durch eine andere Klasse ersetzt werden. Bei Dyslipidämie unter Lopinavir oder Fosamprenavir kommt auch ein Wechsel auf Atazanavir in Frage, das mit einem vergleichsweise günstigen Lipidprofil assoziiert ist (Gatell 2007, Soriano 2008, Mallolas 2009). Dieses ist aber vermutlich nicht besser als unter Darunavir (Aberg 2011), für das es allerdings keine Switch-Studien gibt. Möglicherweise verbessern sich durch den Ersatz eines alten PI/s durch Atazanavir auch Lipodystrophie und Glucosemetabolismus (Stanley 2009), nicht jedoch die Endothelfunktion (Flammer 2010, Murphy 2010). Bei Atazanavir kann es sich möglicherweise zusätzlich günstig auf die Lipide auswirken, wenn es ungeboostert gegeben bzw. auf Ritonavir verzichtet wird. Dies scheint bei vorbehandelten Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze relativ gefahrlos zu funktionieren (Sension 2009, Elion 2010, Ghosn 2010). Zu beachten ist freilich der für Atazanavir typische Ikterus, über den die Patienten informiert werden müssen.

Ersatz der Thymidinanaloga durch andere NRTIs

Neben den PIs werden häufig auch die Thymidin-Analoga D4T und AZT, denen eine führende Rolle bei der mitochondrialen Toxizität zugeschrieben wird (siehe Kapitel *Mitochondriale Toxizität*), durch andere NRTIs ersetzt, siehe auch Tabelle 7.2. Trotz der Heterogenität der Patienten und Strategien in diesen Studien sind die Daten eindeutig: nach Ersatz von D4T und wohl auch AZT bessert sich die Lipoatrophie (Review: Curran 2011). Vor allem das subkutane Fettgewebe an Armen und Beinen nimmt zu, wenngleich die Verbesserungen oft klinisch zunächst gar nicht erkennbar und nur in DEXA-Scans detektierbar sind (Martin 2004). Histologische Untersuchungen ergaben, dass sich die erhöhte Apoptoserate bei Adipozyten nach Absetzen von D4T normalisiert (Cherry 2005, McComsey 2005).

Es scheint somit ratsam, sofern noch nicht geschehen, D4T durch andere NRTIs zu ersetzen. Einem Rote-Hand-Brief der Firma BMS vom März 2011 zufolge sollte D4T nur eingesetzt werden, „wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden“, Patienten sollten „wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden“ – wohl das vorläufige Ende dieser Substanz.

Tabelle 7.2: Randomisierte Studien zum Switch von D4T oder AZT auf andere Substanzen

Quelle	n	Switch	Wo	Effekt des Switches
Carr 2002 Martin 2004	106	ABC statt D4T oder AZT	104	LA besser, Lipide idem
John 2003	37	AZT statt D4T und ABC statt PI	48	LA an Armen und Beinen etwas besser, Lipide und abdominales Fett idem
Moyle 2003	30	ABC statt D4T oder PI/NNRTI, oder AZT+ABC statt D4T+PI	48	LA besser (bei D4T-Ersatz) Lipide besser (bei PI-Ersatz)
McComsey 2004*	118	AZT oder ABC statt D4T	48	LA besser, Laktat besser
Moyle 2006	105	TDF oder ABC statt D4T oder AZT	48	LA besser, Lipide unter TDF besser
Valantin 2010	91	TDF+FTC statt 2 NRTIs	16	Lipide besser
Fisher 2009	234	TDF+FTC statt AZT+3TC	48	Lipide besser, LA besser
Martinez 2012	65	TDF+FTC statt AZT+3TC	72	LA besser
Ribera 2008	62	TDF statt D4T	48	Lipide besser, Laktat besser, LA langsam besser
McComsey 2011	50	TDF oder Uridine statt AZT oder D4T	48	LA besser, Knochendichte schlechter
Tebas 2009	101	ABC oder Nuke-Sparing statt D4T oder AZT	48	LA besser
Milinkovic 2007	58	TDF oder D4T-Reduktion auf 30 mg statt D4T	24	LA, Lipide besser (TDF-Effekte stärker als D4T-Reduktion)

Bei keiner Studie zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. Wo = Wochen, LA = Lipoatrophie. Bei McComsey 2004 und Moyle 2005 wurden nur Patienten mit LA untersucht. *die Studie war nicht randomisiert.

Daran werden zumindest hierzulande auch Studien nichts ändern, die zeigen, dass durch eine Dosisreduktion Nebenwirkungen reduziert werden können – diese Strategie könnte in Ressourcen-armen Regionen noch eine Rolle spielen (McComsey 2008). Bei AZT sollte spätestens bei einer manifesten Lipoatrophie eine Umstellung erwogen werden.

Vor einer Umstellung auf Abacavir sollte der HLA-Status bekannt sein, da andernfalls die HSR ein Problem sein kann (Carr 2002).

Umstellung auf und Wechsel von Tenofovir

In Studien an therapie-naiven Patienten war Tenofovir weniger mitochondrial toxisch als D4T oder AZT (Gallant 2004+2006). Auch ein Switch auf Tenofovir kann helfen, Nebenwirkungen zu reduzieren. In der 903-Studie besserten sich die Lipide, wenn von D4T auf Tenofovir gewechselt wurde – auch das Extremitätenfett stieg nach drei Jahren signifikant an (Madruca 2007). Zahlreiche weitere, teilweise auch randomisierte Studien weisen in die gleiche Richtung. Lipide, Lipoatrophie, mitochondriale Toxizität und Zufriedenheit bessern sich jeweils unter Tenofovir (Milinkovic 2007, DeJesus 2008, Ribera 2008, Fisher 2010, McComsey 2011, Martinez 2012). Die doppelblind-randomisierte Studie ACTG A5206 ergab kürzlich überraschende Resultate: Schon die bloße Hinzufügung von Tenofovir zu einer laufenden ART verbesserte die Lipide gegenüber Placebo (Tungsiripat 2010). Wodurch der lipidsenkende Effekt zustande kommt, ist gleichwohl unklar. In einer retrospektiven Studie besserten sich neben den Lipiden auch die Leberwerte (Schewe 2006).

Zu beachten ist vor dem vorschnellen Wechsel auf Tenofovir, dass es auch durchaus negative Effekte durch eine Umstellung geben kann. Insbesondere eine Verminderung der Knochendichte wurde in randomisierten Studien beobachtet, die deutlicher ist als unter anderen NRTIs (Martin 2009, Stellbrink 2010). Diese ist auch bei einem Wechsel auf Tenofovir zu sehen (McComsey 2011) und bildet sich nach Ersatz von Tenofovir durch Raltegravir zurück (Bloch 2012). Auch die potentielle Nephrotoxizität Tenofovirs ist zu beachten.

Tabelle 7.3: Beispiel dafür, was bei einer Umstellung alles passieren kann.

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
1996–98	AZT+DDC	k.A.	k.A.
seit 1998	AZT+3TC+NfV (wohl stets unter Nachweisgrenze)	k.A.	k.A.
Nov 2002	Erstvorstellung nach Umzug, Befund: Deutliche Lipodystrophie/Lipoatrophie, sonst Wohlbefinden	688	< 50
Feb 2003	ABC+3TC+NfV *	788	< 50
Apr 2003	ABC+TDF+NVP (= geplante ART, siehe Kommentar)	871	< 50
Mai 2003	Schweres Exanthem, Transaminasen > 500 U/l	k.A.	< 50
Jun 2003	ABC+TDF+3TC		
Aug 2003	Resistenztest: M41L, D67N, M184V, L210W, T215Y	679	37.400
Sep 2003	AZT+3TC+NfV	k.A.	59.100
Okt 2004		743	< 50

* Wegen der Lipodystrophie war im Februar 2003 die Kombination ABC+TDF+NVP geplant. Wegen möglicher Allergien gegen ABC und NVP wurde in zwei Schritten umgestellt. Tatsächlich trat im April 2003 unter NVP ein Exanthem mit Leberbeteiligung auf, sodass es durch 3TC ersetzt wurde – Triple-Nuke! Die nun detektierten Resistenzen waren sicher zum Teil schon unter AZT+DDC entstanden, aber unter PI-Therapie noch ausreichend unterdrückt. Erstaunlich das gute Ansprechen nach Wiederaufnahme der ursprünglichen Therapie.

Ein Wechsel auf Tenofovir-haltige Triple-Nuke-Kombinationen ist aus virologischen Gründen zu vermeiden. Mehrere Studien zeigten, dass auch nach langjährig supprimierter ART ein Wechsel auf solche Kombinationen (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005) ein hohes Risiko birgt, dass die Viruslast wieder ansteigt. Die Resistenzbarriere ist zu niedrig, siehe auch dazu das Beispiel in Tabelle 7.3.

In der Praxis werden aus Sorge vor Langzeittoxizitäten häufig noch weitere, über den PI und/oder D4T/AZT hinausgehende Umstellungen vorgenommen, darunter auch der Ersatz von DDI. Diese werden begründet durch Laborstudien, die an Zellkulturen unterschiedlich starke mitochondriale Toxizitäten der NRTIs gezeigt haben (siehe Kapitel *Mitochondriale Toxizität*).

Viel beachtet werden derzeit weitere Therapievereinfachungen, in denen mit Mono- oder Nuke-Sparing-Strategien gearbeitet wird. Eindeutige Beweise für einen klinischen Benefit gibt es bislang nicht. Bei fehlenden Beschwerden ist deshalb eine Umstellung auf Monotherapien oder Nuke-Sparing nur aus theoretischen Überlegungen heraus kaum gerechtfertigt. Im Folgenden soll die aktuelle Datenlage zu dem Thema besprochen werden.

Umstellung auf Nuke-Sparing

Nuke-Sparing ist der Versuch, in einer antiretroviralen Therapie ganz auf NRTIs zu verzichten. Nuke-Sparing war bei therapienaiven Patienten virologisch recht effektiv (siehe vorheriges Kapitel) und wird nun auch verstärkt bei vorbehandelten Patienten untersucht, die bei gut supprimierter Viruslast auf ein solches Regime wechseln (Tabelle 7.4).

Tabelle 7.4: Studien zum Wechsel auf „Nuke-Sparing“

Quelle	n	Switch auf	Wo	Effekt des Switches
PI plus NNRTI				
Lopez-Corles 2003	42*	SQV/r + EFV	48	Virologisch gut
Boyd 2005 (HIVNAT 009)	26*	IDV/r + EFV	48	Virologisch gut, aber viele NW durch IDV, LA evtl. etwas besser
Negredo 2009 (MULTINEKA)	16*	LPV/r + NVP	48	Virologisch gut, Lipide und mitochondriale DNA besser
Tebas 2009 (ACTG 5110)	101	LPV/r + NVP	48	Virologisch sicher, Lipodystrophie besser
Tebas 2007 (ACTG 5125)	62	LPV/r + EFV	48	Diverse metabolische Störungen, Lipoatrophie besser
Fischl 2007 (ACTG 5116)	118*	LPV/r + EFV	110	Trend zu mehr virologischem Versagen, mehr NW
Andere				
Ruane 2009	27	ATV 400 + RAL	24	Virologisch sicher, aber in 26 % Blips
Allavena 2009	22	DRV/r** + RAL	18	Virologisch sicher
Ripamonti 2009 (CARDS)	24	ATV 300 + RAL	24	Virologisch sicher, gute PK-Daten auch für ATV (ungeboostert)
Carey 2012	25	ATV 300 + RAL, ATV/r + RAL OD	8	Keine Virusdurchbrüche, aber sehr variable PK-Daten
Ofotokun 2012 (KITE)	60	LPV/r + RAL	48	Virologisch sicher, aber Lipide schlechter

LA = Lipoatrophie, NW = Nebenwirkungen * im Switch-Arm (diese Studien waren randomisiert)

** 7 Patienten erhielten andere PIs, darunter 4 Atazanavir

Die bisherigen Daten sind allerdings noch limitiert. Zu unterscheiden ist zwischen Nuke-Sparing mit PI-Monotherapien (siehe weiter unten), einer Kombination aus PI und NNRTI, sowie der Kombination aus PI und Integrasehemmer oder CCR5-Antagonisten.

PI+NNRTI: In ACTG 5116, der bisher größten Studie an 236 Patienten unter einer gut funktionierenden ART, führte der Wechsel auf Lopinavir/r plus Efavirenz im Vergleich zu Efavirenz plus 2 NRTIs zu einer erhöhten Abbruchrate, und zwar sowohl aufgrund vermehrtem virologischen Versagen als auch Nebenwirkungen (Fischl 2007). Die Resultate dieser Studie stehen im Widerspruch zu einigen anderen Studien und zu den Ergebnissen zu Lopinavir/r plus Efavirenz bei therapienaiven Patienten (Riddler 2008). Zum jetzigen Zeitpunkt scheint es deshalb zu früh, um Nuke-Sparing mit PI+NNRTI als Switch-Strategie empfehlen zu können, sofern diesem nur theoretische Überlegungen zugrunde liegen.

PI+INI/CCR5: Mit Raltegravir und Maraviroc werden derzeit zahlreiche randomisierte Studien durchgeführt. Raltegravir wird mit Atazanavir/r (BATAR), Darunavir/r (RALDAR, SPARE) und Lopinavir/r (KITE) kombiniert. In der KITE-Studie zeigte sich bei 60 Patienten eine virologische Sicherheit unter Nuke-Sparing mit Lopinavir/r und Raltegravir, allerdings kam es zu deutlicheren Triglyzeridämien. Unter Kombination von ungeboostertem Atazanavir mit Raltegravir, aber auch unter Atazanavir/r plus Raltegravir 800 mg OD kam es in einer Pilotstudie an 25 Patienten zu keinem Virusdurchbruch, aber zu sehr starken PK-Schwankungen (Carey 2012). Bevor solche Strategien empfohlen werden können, müssen jedenfalls noch einige Fragen geklärt werden.

6.7.3. Umstellung bei virologischem Therapieversagen

Die Umstellung bei virologischem Therapieversagen erfordert Fingerspitzengefühl, aber auch Entschlossenheit. Und Erfahrung. Es kann viel falsch gemacht werden. Einerseits drohen bei virologischem Therapieversagen natürlich weitere Resistenzen (sofern sie nicht schon da sind), andererseits tendieren gerade unerfahrene Behandler oft zum raschen Umstellen, was nicht immer die richtige Lösung ist. Oft wird der Patient durch viele Therapiewechsel verunsichert und verwirrt. Wenn eine ART – aus welchen Gründen auch immer – nicht richtig genommen wird, so wird es die neue oft auch nicht. Mit einer Umstellung werden dann nur noch neue Missverständnisse und weitere Resistenzen generiert. Wichtig ist immer, dass den oft skeptischen Patienten („Soll ich mir die anderen Medikamente nicht für später aufsparen?“) erklärt wird, wann und warum gehandelt werden muss.

Als Faustregel mag dennoch gelten: Die ART sollte bei nicht ausreichender Virus-suppression und/oder einem Wiederaufstieg der Plasmavirämie zügig umgestellt werden, da sonst unter Umständen zukünftige Optionen verloren gehen können. Von einer nicht ausreichenden Virussuppression bzw. virologischem Versagen ist auszugehen, wenn die Viruslast wiederholt nicht unter der Nachweisgrenze liegt. Zu dem Problem der vorübergehenden Virämie (Blips), das eher keine Umstellung zur Folge haben sollte, siehe das Kapitel „*Therapieprinzipien*“.

Schon einzelne Resistenzmutationen können ein Problem werden: So verlieren mit der K65R-Mutation, die häufig unter Tenofovir-haltigen Triple-Nuke-Therapien selektiert wird, sowohl Abacavir, 3TC, FTC als auch DDI deutlich an Wirkung. Virale Replikation bei insuffizienten Plasmaspiegeln ist ein idealer Nährboden für Resistenzen. Bei eindeutigem virologischen Versagen darf deshalb nicht lange gefackelt werden: Je länger gewartet wird, desto schwieriger wird es. Eine nicht ausreichende Virussuppression bedeutet wie gesagt eine wiederholte Viruslast über der

Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Manche Behandler tolerieren allerdings auch über Monate Werte bis 500 oder sogar 1.000 Kopien/ml. Bei Patienten mit guten Optionen für Folgeregime und guter Compliance halten wir, von wenigen Ausnahmen abgesehen, ein solches Abwarten nicht für gerechtfertigt. Auch der vom Patienten oft vorgetragene Verweis auf die aktuelle Beschwerdefreiheit zieht nicht! Offensichtlich spielen diese Überlegungen in der klinischen Realität nicht immer eine Rolle: in einer Analyse aus Großbritannien blieben 34 % von 694 Patienten mehr als 6 Monate auf einer virologisch versagenden Kombination. Faktoren, die mit einem raschen Wechsel assoziiert waren, waren niedrige CD4-Zellen, eine hohe Viruslast und höheres Lebensalter (Lee 2008).

Argumente für schnelles Handeln bei virologischem Therapieversagen	Argumente für Abwarten bei virologischem Therapieversagen
Dem Virus wird die Möglichkeit genommen, weitere Resistenzen zu generieren	Neue Therapien bergen das Risiko neuer Toxizitäten/Unverträglichkeiten, die mitunter ein sogar Abbrechen der Therapie erfordern
Optionen werden so bewahrt	Bei niedriger Virämie sind die meisten Patienten immunologisch lange stabil (klinisch sowieso)
Die Umstellung ist umso erfolgreicher, je weniger Resistenzen da sind	Die Replikationsfitness ist oft reduziert, oft bleibt sie das auch unter Therapie
Je niedriger die Viruslast bei Umstellung, umso besser ist das Ansprechen auf eine neue Therapie	Bei niedriger Viruslast ist oft noch keine Resistenztestung möglich, obwohl schon welche da sind, man stellt also „blind“ um
Oft muss das Folgeregime nicht komplexer sein als das aktuelle – manches kann bei der Gelegenheit gleich vereinfacht werden (Once Daily, D4T/DDI raus etc.)	Ein gut verträgliches, einfaches Regime umzustellen, ist Patienten oft schwer vermittelbar

Wenn allerdings erst einmal die wichtigsten Resistenzen da sind und das Kind in den Brunnen gefallen ist, sieht die Situation anders aus. Studien, die randomisiert untersuchen, ob bei virologischem Versagen sofort oder verzögert umgestellt werden soll, gibt es nur ganz wenige. Erste Ergebnisse kleiner, aber immerhin randomisierter Studien deuten darauf hin, dass man in solchen Fällen auch ein wenig warten kann (Nasta 2006, Tenorio 2009). Diese Studien litten allerdings an kleinen Fallzahlen – ganz offensichtlich ist es schwierig, Patienten und Behandler für solche Strategiestudien zu motivieren.

Zumindest bei versagenden PI-Therapien hat man wohl etwas mehr Zeit. In der prospektiven John Hopkins-Kohorte bestand unter den Patienten mit virologischem Versagen zumindest bei den PI-behandelten Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Verzögerung der ART-Modifikation und der Mortalität im Verlauf (Petersen 2008). So spielte in der TITAN-Studie die Zahl der erworbenen PI-Mutationen für den Erfolg von Darunavir keine Rolle, wohl aber für den Erfolg von Lopinavir (De Meyer 2008).

Bei klinischem Therapieversagen (AIDS) oder immunologischem Versagen (CD4-Abfall oder mangelnder Anstieg) ist, sofern die Viruslast unter 50 Kopien/ml liegt, der Erfolg einer Umstellung fraglich. Einige Kombinationen wie Tenofovir plus DDI sind für die immunologische Rekonstitution eher ungünstig; bei einer solchen Kombination sollte gewechselt werden. Auch AZT kann man versuchen zu ersetzen. Mit Umstellungen der antiretroviralen Therapie allein kann man allerdings ansonsten immunologisch kaum etwas verbessern.

Wichtig ist, dass bei einem virologischen Versagen die individuelle Situation des Patienten genau analysiert wird. Im Speziellen sollte man sich einige Fragen stellen:

Was ist der Grund für die (wieder/noch immer) messbare Viruslast? Eine Viruslast von über 50 Kopien/ml bedeutet nicht unbedingt, dass es bereits zu Resistenzen gekommen ist. Eine häufige, wenn nicht sogar die häufigste Ursache sind Blips, vorübergehende Viruslast-Anstiege, die meist ohne Bedeutung sind (siehe ausführliche Diskussion in dem Kapitel *Therapieprinzipien*). Sie liegen fast immer in einem Bereich unter 400 Kopien/ml. Erst nach einer kurzfristigen Kontrolle nach 4 Wochen und weiterhin messbarer Viruslast sollte man sich Gedanken über eine Umstellung machen. Aber an der Therapie kann es selbstverständlich auch liegen: Die Plasmaspiegel können möglicherweise nicht ausreichen (Plasmaspiegel messen!), was wiederum unterschiedliche Ursachen haben kann: Malabsorption oder auch eine zu niedrige Dosierung (zum Beispiel bei sehr großen, schweren Patienten). Auch Interaktionen mit einer möglichen Begleittherapie sind wichtig.

Wie steht es um die Compliance des Patienten? Sie spielt eine entscheidende Rolle. Man sollte sie offen ansprechen und mögliche Probleme bei der Einnahme besprechen. Wird die Therapie wirklich jeden Tag so genommen wie besprochen? Falls man fündig wird: Ist es die Pillenzahl, die Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme? Wäre Once-Daily besser? Gibt es andere Ursachen (Depressionen)? Missverständnisse über die Dosierungen? Viele Patienten wissen auch nach Jahren nicht, welche Medikamente sie genau nehmen. Fehler sind damit vorprogrammiert. Die Resistenz-Gefahr durch eine schlechte Compliance sollte wiederholt angesprochen werden. Bei ausreichenden Plasmaspiegeln und wiederholt nachweisbarer Viruslast sollte zügig umgestellt werden.

Wie vulnerabel ist die jetzige Kombination? NNRTIs sind sehr empfindlich, denn es droht besonders schnell eine Kreuzresistenz innerhalb der gesamten Klasse – die schnelle Umstellung eines NNRTI-Regimes ist deshalb noch wichtiger als bei den anderen Substanzklassen. Wenige Tage und Wochen können schon zu viel sein! Auch bei 3TC (und FTC), wahrscheinlich aber auch bei dem Integrasehemmer Raltegravir, ist schnell mit einer Resistenz zu rechnen. Bei PI-haltigen Regimen ohne NNRTIs hat man wahrscheinlich etwas mehr Zeit. Auch hier gilt jedoch: Je höher die Viruslast zum Zeitpunkt der Umstellung, umso niedriger sind die Erfolgsaussichten – zu lange sollte man nicht warten.

Welche Optionen gibt es und welche Konsequenzen hätte die Umstellung? Je mehr Optionen man noch hat und je einfacher diese umzusetzen sind, desto eher sollte man sie nutzen. Oft kann man mit relativ wenig Aufwand eine Therapie intensivieren (zum Beispiel durch Hinzugabe von Abacavir plus einem NNRTI). In diesen Fällen fällt die Entscheidung zur Umstellung bzw. Intensivierung leichter.

Andererseits kann es bei einem Patienten mit drei NRTIs unter Umständen sinnvoll sein, die Therapie weiterlaufen zu lassen, auch wenn die Plasmavirämie nicht komplett supprimiert ist. Oft steigt die Viruslast nicht wieder auf die Baseline-Werte, und die CD4-Zellen bleiben stabil oder steigen sogar an. Es gibt Experten, die in einem solchen Fall ein Abwarten befürworten. Es ist dadurch zwar mit Resistenzen im Bereich der Nukleosidanaloga zu rechnen, dafür kann man sich NNRTIs, PIs und neue Wirkstoffklassen vorerst aufsparen.

Auch wenn bereits multiple Resistenzen da sind, kann wahrscheinlich erst einmal gewartet werden (siehe oben). Vor allem wenn und solange die Compliance unsicher ist, macht es wenig Sinn, neue Substanzklassen zu verschleudern. Immer sollte man daher vor der Umstellung klären, ob der Patient überhaupt zu einer intensiveren bzw. neuen Therapie in der Lage ist.

Virologisches Versagen: Was vor der Umstellung zu bedenken ist

- Wie Resistenz-empfindlich ist die jetzige Therapie? NNRTIs, 3TC/FTC, Raltegravir: Rasche Resistenzentwicklung, deshalb rasch umstellen
- Je niedriger die Viruslast, umso größer sind die Aussichten einer Umstellung
- Aber: Liegt überhaupt ein virologisches Versagen und nicht ein vorübergehender Anstieg (= ein „Blip“) vor?
- Gibt es andere Gründe für eine nachweisbare Viruslast? Resorptionsprobleme?
- Welche Begleittherapien nimmt der Patient mit und ohne Wissen des HIV-Behandlers ein? Ob „Magenmittel vom Hausarzt“ (PPIs?) oder „pflanzliche“ Präparate vom Heilpraktiker: alles sollte auf den Tisch
- Hat der Patient die jetzige ART korrekt eingenommen oder bestanden möglicherweise Missverständnisse? Wurde die Therapie unterbrochen?
- Was sagen die Plasmaspiegel, und überhaupt: was sagt eigentlich der Patient?
- Welche Optionen sind vorhanden und was bedeutet eine Umstellung für den Patienten? Kann der Patient eine neue Therapie überhaupt einnehmen?
- Liegt ein halbwegs aktueller Resistenztest vor? (wenn nicht: machen!)
- Wenn die relevanten Mutationen gegen die aktuell eingenommenen Substanzklassen bereits vorhanden sind: evtl. abwarten, den Patienten in Ruhe auf eine neue Therapie vorbereiten

6.8. Womit eine ART umstellen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Eine Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen bei einer ansonsten effizienten Therapie ist meist recht einfach. Das verdächtige Medikament wird durch ein anderes aus der gleichen Klasse ersetzt. Schwieriger wird es, wenn auch die Ersatzmedikamente aufgrund potentieller Toxizitäten kontraindiziert sind oder zu vermuten ist, dass gegen einige bereits Resistenzen vorliegen. Gerade in sehr komplexen Fällen mit inzwischen oft über 10–15 Jahre bestehender Vortherapie kann nur individuell entschieden werden. Auch erfahrene Behandler sollten komplexe Fälle mit Kollegen besprechen; Teambesprechungen sind dabei hilfreich. In Zentren wie zum Beispiel Frankfurt wurden „Umstellungssprechstunden“ etabliert, in denen in großer Runde schwierige Fälle gemeinsam von Virologen (wissen meist, was bei der speziellen Resistenzlage Sinn machen könnte) und Klinikern (wissen meist, was bei ihrem Patienten keinen Sinn macht) diskutiert werden.

In diesem Kapitel sollen zwei wichtige Situationen besprochen werden: die Umstellung bei virologischem Versagen und die Umstellung zur Vereinfachung der ART. Die Umstellung aus Sorge vor Nebenwirkungen ist in dem vorangegangenen Kapitel besprochen worden.

Umstellung bei virologischem Versagen

Es gelten im Prinzip die gleichen Bedingungen wie für die Primärtherapie. Berücksichtigt werden sollten Compliance, Einnahmemodalitäten, Begleiterkrankungen und Komedikationen/Interaktionen. Zusätzlich spielen jedoch die Vortherapie und möglicherweise bestehende Resistenzen eine entscheidende Rolle.

Eine Resistenztestung ist bei virologischem Versagen im Prinzip vor jeder Umstellung wünschenswert und auch durch die Krankenkassen erstattungsfähig, aber nicht immer praktikabel. Es ist deshalb von Nutzen, die wesentlichen Resistenzmutationen zu kennen, insbesondere bei den Nukleosidanaloga (Tabelle 8.1).

Tabelle 8.1: Zu erwartende Resistenzen bei verschiedenen NRTI-Backbones

Versagender Nuke-Backbone	Mutationen
AZT/D4T+3TC AZT+3TC+ABC	M184V und sequentiell TAMs, je länger gewartet wird
TDF+3TC/FTC	K65R und/oder M184V
ABC+3TC	L74V > K65R und/oder M184V
AZT/D4T+DDI	TAMs, Q151M, T69ins
TDF+ABC/DDI	K65R

Grundsätzlich gilt für eine Umstellung bei virologischem Versagen: Je schneller umgestellt wird, desto besser. Dem Virus darf keine Zeit gelassen werden, weitere Resistenzmutationen zu generieren. Je länger gewartet wird, desto komplexer wird das Resistenzmuster (Wallis 2010). Und: Je mehr Substanzen umgestellt werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die neue Therapie greift.

Bei den NNRTIs ist die Lage einfacher: es liegt meist eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz und Nevirapin vor, da die Resistenzentwicklung sehr rasch auftritt. Eine Fortführung eines NNRTIs bei Resistenzen nützt auch nichts, da sie die replikative

Fitness der Viren nicht beeinträchtigt. Mehr noch: durch kumulative Resistenzen sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass der Zweitgenerations-NNRTI Etravirin noch wirkt. Bei einer Resistenz ist der NNRTI daher entweder zu beenden oder durch Etravirin, wenn es die Situation erlaubt (Etravirin ist nur für die Kombination mit geboosterten PIs zugelassen), möglichst rasch zu ersetzen. Dies scheint bei Therapieversagen unter Nevirapin wahrscheinlich länger möglich zu sein als unter Efavirenz (Cozzi-Lepri 2011). Rilpivirin ist für vorbehandelte Patienten nicht zu gelassen, obwohl es wahrscheinlich noch bei etwa 80 % der NNRTI-resistenten Isolate wirkt (Anta 2012). Bei den PIs bestehen ebenfalls relevante Kreuzresistenzen. Spätestens ab dem zweiten PI beginnt der Salvage-Bereich, der im nächsten Kapitel behandelt wird. Anhaltspunkte, wie ohne Kenntnis der Resistenzlage verfahren werden könnte, liefert die Tabelle 8.2. Zu beachten ist, dass es nicht für alle Optionen ausreichend Daten gibt. Angesichts der ermutigenden Monotherapiestudien mit Lopinavir/r und Darunavir/r, die alleine meist auch schon reichen, muss aber bei begrenzter Resistenzlage, also bei raschem Umsetzen auf diese geboosterten PIs, wohl nicht gleich die ganze ART umgeworfen werden. In einer Studie zeigte sich, dass zum Beispiel bei alleiniger Detektion der häufigen NRTI-Mutation M184V die Cytidinanaloga 3TC oder FTC weiter gegeben werden können, wenn ein geboostertes PI begonnen wird – die Wirkung des geboosterten PIs reicht für den virologischen Erfolg aus, durch 3TC wird wohl M184V konserviert und damit die virale Fitness beeinträchtigt (Hull 2009). Derzeit gibt es Überlegungen, evtl. feste Kombinationen aus geboosterten PIs und 3TC zu entwickeln.

Tabelle 8.2: Mögliche Umstellung einer Primärtherapie ohne Kenntnis der Resistenzlage*

Versagende Primärtherapie	Erfolgsversprechende Umstellung
3 NRTI	Statt dem 3. NRTI einen PI/r (bei raschem Handeln) oder 1–2 neue NRTI plus NNRTI oder RAL
2 NRTI + 1 NNRTI	Statt dem NNRTI einen PI/r (bei raschem Handeln) oder 1–2 neue Nukes plus RAL oder MVC**
2 NRTI + 1 PI/r	1–2 neue Nukes plus NNRTI plus neuer PI/r oder RAL oder MVC**

*Im individuellen Fall können andere Umstellungen oder ein Abwarten sinnvoll sein. Alle PIs sollten geboostert werden = PI/r. *Maraviroc nur, wenn Tropismus-Test vorliegt. Für komplexere Resistenzlagen siehe auch Salvage-Kapitel.

Die bloße Hinzugabe einer Substanz bei virologischem Versagen kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Für Abacavir wird dies allerdings kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu einer plazebokontrollierte Studie (Katlama 2001) zeigt sich in der klinischen Praxis meist kein anhaltender Effekt durch die alleinige Gabe von Abacavir zu einem versagenden Regime (Cabrera 2004). Auch die Hinzugabe von Tenofovir scheint in bestimmten Fällen denkbar (Khanlou 2005, Schooley 2002). Wir haben mit einer solchen Intensivierung bei nur gering erhöhter Viruslast (bis 500 Kopien/ml) und fehlenden TAMs bislang gute Erfahrungen gemacht.

Bei Patienten mit ausschließlicher und vor allem längerer NRTI-Vortherapie verspricht ein solches Vorgehen jedoch meist keinen Erfolg. Oft liegen bereits mehrere Resistenzmutationen vor, sodass eine größere Umstellung der Therapie nötig ist. Bei allen Patienten mit längerer NRTI- und NNRTI-Vortherapie sollte in jedem Fall ein geboostertes PI eingesetzt werden. Bei einem versagenden PI-Regime reicht ein neuer NNRTI alleine oft nicht aus (Abgrall 2007, Khaykin 2008). Je nach Resistenzlage und Dauer der Vortherapie ist hier auch zu erwägen, ob mit Maraviroc oder Raltegravir noch eine neue Substanzklasse integriert werden könnte. Für komplexere Resistenzen siehe das Salvage-Kapitel.

Umstellen um zu vereinfachen – funktionieren „Erhaltungstherapien“?

Kann man die HIV-Infektion, analog zu Mykobakterien, mit einer Sequenz aus intensiver Induktionstherapie behandeln, der dann eine weniger toxische (und weniger teure) Erhaltungstherapie folgt? Bis 2003 lautete die Antwort eindeutig: Nein. Drei randomisierte Studien (Trilège, ADAM, ACTG 343) hatten die Hoffnung zunichte gemacht, man könne eine ART auf zwei oder gar ein Medikament reduzieren. Freilich wurden dabei – aus heutiger Sicht – veraltete Substanzen wie Saquinavir, Indinavir oder Nelfinavir eingesetzt (Havliř 1998, Reijers 1998, Flander 2002).

In den letzten Jahren sind mit Lopinavir und Darunavir auf den Markt gekommen, die mit ihrer hohen Resistenzbarriere das negative Bild der Erhaltungstherapien wieder etwas zurecht rückten. Für beide gibt es sogar randomisierte Studien, aber auch andere PIs sind als „PI/r-Mono“ versucht worden (Tabelle 8.3). Sie zeigen, dass in den meisten Fällen eine virologische Suppression erhalten blieb, wenn auf PI/r-Monotherapie gewechselt wurde. In der OK04-Studie mit Lopinavir/r konnte sogar die Lipoatrophierate reduziert werden, die Beobachtungszeit währte inzwischen bis zu vier Jahre (Cameron 2007, Pulido 2008). Allerdings waren bei einigen Patienten unter Lopinavir/r niedrige Virämien zu beobachten, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen oder, nicht unerwartet, bei schlechter Compliance (Campo 2007, Pulido 2008, Gutmann 2010). Gleiches ist auch bei therapie-naïven Patienten zu beobachten (siehe oben).

Für Darunavir wurden mit MONET und MONOI zwei große randomisierte Studien mit fast identischem Design veröffentlicht (Clumeck 2011, Valantin 2012). In MONET konnte die Nicht-Unterlegenheit der Monotherapie nach 96 Wochen nicht ganz gezeigt werden, zumindest nicht in der Analyse des primären Endpunktes (Clumeck 2011). Nach 96 Wochen waren im Standardarm 82 % unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, verglichen mit 78 % unter Darunavir-Mono. Nach 144 Wochen war der Unterschied von 4 auf 6 % angestiegen (Arribas 2012). Sofern virologische erfolgreiche Therapiewechsel nicht als Versagen gewertet wurden, war der Unterschied nicht mehr zu erkennen. Ursache war möglicherweise eine niedrigere Adhärenz im Mono-Arm (es waren deutlich mehr HCV-koinfizierte Patienten im Mono-Arm).

In MONOI waren nach 96 Wochen insgesamt transiente Virämien unter Monotherapie etwas häufiger, eine dauerhafte Kontrolle mit kontinuierlich unter 50 Kopien/ml ohne jeden Blip wurde bei 59 % versus 70 % gefunden (Valantin 2012). Ein Therapieversagen war mit der Höhe der proviralen DNA assoziiert (Marcelin 2011), aber auch mit kürzerer Vortherapie und reduzierter Compliance (Lambert-Niclot 2011). Darunavir-Resistenzen fanden sich weder in MONET noch in MONOI (Lambert-Niclot 2012, Pulido 2012). Möglicherweise sind die Darunavir-Spiegel ohne NRTIs etwas niedriger (Garvey 2010). In MONOI besserte sich die Lipoatrophie bei einigen Patienten (Valantin 2012).

Zu anderen PIs gibt es weniger Daten. Zu Atazanavir/r und Fosamprenavir/r gibt es einarmige Pilotstudien, in denen die Monotherapie teilweise schwächelte. Einige wurden gar abgebrochen (Karlstrom 2006, Saumoy 2011). In der Ataritmo-Studie war unter Atazanavir bei einigen Patienten eine erhöhte Viruslast im Liquor nachweisbar, bei ansonsten gut supprimierter Viruslast im Blut. In der OREY-Studie entwickelten immerhin 9/63 Patienten ein virologisches Versagen (Pulido 2009). Auch für Saquinavir existiert eine Pilotstudie (Patricia 2010).

Fazit: Monotherapien mit geboosterten PIs wie Lopinavir/r und Darunavir/r sind etwas weniger wirksam als klassische Therapien (Review: Mathis 2011). Meist treten dann niedrige Virämien ohne Resistenzen auf, die bei einer erneuten Intensivierung wieder verschwinden. Als Risikofaktoren für das Versagen einer Monotherapie sind

vor allem eine schlechte Compliance und ein niedriger CD4-Nadir zu nennen. Monotherapien als „theoretische“ Strategie sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt. In ausgewählten Fällen können sie jedoch helfen, Nebenwirkungen zu reduzieren.

Tabelle 8.3: Neuere Studien zum Switch auf „Erhaltungstherapien“ mit PI/r-Monotherapien

Quelle	N	„Erhaltung“	Wo	Unter 50 Kopien/ml?
Randomisiert				
Nunes 2009 (KalMo)	60	LPV/r versus 2 NRTIs+LPV/r	96	80 vs 87 % (ITT, VL < 80)
Campo 2009 (M03-613)	155	LPV/r versus CBV+EFV	96	60 vs 63 % (ITT), aber mehr niedrige Virämien im Mono-Arm
Pulido 2008 (OK04 Study)	205	LPV/r versus 2 NRTIs+LPV/r	48	85 vs 90 % (ITT), Nicht-Unterlegenheit gezeigt, aber: niedrige Virämien häufiger
Meynard 2010 (KALESOLO)	186	LPV/r versus ART-Fortführung	48	84 vs. 88 % (ITT), Nicht-Unterlegenheit nicht gezeigt, niedrige Virämien häufiger
Gutmann 2010	60	LPV/r versus ART-Fortführung	24	21 % VF unter Mono!, vor allem bei niedrigem CD4-Nadir, Abbruch der Studie!
Cahn 2011	80	LPV/r versus ART-Fortführung	48	98 vs 95 % (LOCV, VL < 200)
Clumbeck 2011 (MONET)	256	DRV/r versus 2 NRTIs+DRV/r	96	78 vs 82 % (ITT), Nicht-Unterlegenheit nicht ganz gezeigt
Valentin 2012 (MONOI)	225	DRV/r versus 2 NRTIs+DRV/r	96	84 vs. 88 %, Nicht-Unterlegenheit nur teilweise gezeigt (je nach Auswertung)
Andere				
Kahlert 2004	12	IDV/r	48	92 %, 1 Abbruch, kein Versagen
Patricia 2010	17	SQV/r	48	94 %, 1 Fall VF
Karlstrom 2006	15	ATV/r	16	33 % VF, Studie deswegen abgebrochen
Vernazza 2007 (ATARITMO)	28	ATV/r	24	92 %, keine Resistenzen bzw. VF
Wilkin 2009 (ACTG 5201)	36	ATV/r	48	88 %, keine Resistenzen
Pulido 2009 (OREY)	61	ATV/r	48	79 % unter 400 Kopien/ml, allerdings mindestens 14 % VF
Saumoy 2011 (FONT)	20	FPV/r	48	45 % VF, Studie deswegen abgebrochen

ITT = Intention to treat, VF = Virological Failure (Virologisches Versagen)

Umstellen um zu vereinfachen – Triple Nuke revisited

Auch Triple-Nuke, in der Primärtherapie weitgehend obsolet, scheint als Erhaltungstherapie eine gewisse Berechtigung zu haben. Mehrere randomisierte Studien konnten zumindest keinen virologischen Nachteil entdecken (Katlama 2003, Bonjoch 2005, Markowitz 2005, Sprenger 2010).

In der ESS40013-Studie erhielten 448 Patienten eine Therapie aus AZT+3TC+ABC plus Efavirenz. Nach 44 Wochen wurden 282 Patienten, bei denen die Viruslast zu diesem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze lag, randomisiert, die Therapie unver-

ändert fortzuführen oder Efavirenz zu stoppen: Nach 96 Wochen waren noch 79 versus 77 % Patienten unter 50 Kopien/ml, die Nichtunterlegenheit von Triple-Nuke damit bewiesen (Markowitz 2005). In einer spanischen Studie erhielten 134 virologisch gut suppressierte Patienten entweder Trizivir® oder Combivir® plus Nevirapin (Bonjoch 2005). Nach 48 Wochen blieb die Viruslast in beiden Armen gleich oft unter der Nachweisgrenze (71 versus 73 % in der ITT-Analyse). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die TRIZAL- und die FREE-Studie (Katlama 2003, Sprenger 2010). In der Schweizer Kohorte zeigte sich eine niedrige Versagensrate bei 495 Patienten, die unter supprimierter Viruslast auf Trizivir® umgestiegen waren (3,2/100 Patientenjahre). Als Risikofaktoren für ein Therapieversagen unter Trizivir® fanden sich eine frühere Exposition mit Mono- oder Duo-NRTI-Therapie, niedrige CD4-Zellen oder AIDS vor der Umstellung (Wolbers 2007). Erste Langzeitergebnisse liegen auch für eine Quadruple-Erhaltung mit Trizivir®+Tenofovir vor (d'Ettore 2007, Llibre 2008).

Ein Ansatz, der in der französischen COOL-Studie verfolgt wurde, musste dagegen inzwischen wieder zu Grabe getragen werden. In dieser Studie wurden 143 Patienten über 48 Wochen auf TDF+3TC+Efavirenz oder TDF+Efavirenz randomisiert. Einschlusskriterium war eine ART mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml für mindestens drei Monate, Ausschlusskriterium ein vorheriges Therapieversagen. Die CD4-Zellen waren beliebig. Es zeigte sich ein signifikant schlechteres Ansprechen unter Duo- als unter Dreifachtherapie. Wichtig war auch, dass sich die Toxizitäten in beiden Armen nicht unterschieden – die zusätzliche Gabe von 3TC hat offensichtlich einen sehr wichtigen Effekt in der Virussuppression, erhöht aber nicht die Nebenwirkungsrate (Girard 2006).

Fazit: Erhaltungstherapien mit Trizivir® scheinen zu funktionieren, der Nutzen bleibt fraglich. Drei oder gar vier NRTIs sind möglicherweise toxischer als viele divergente Strategien. Andere Strategien wie Monotherapien sind ohne individuelle Begründung bzw. außerhalb klinischer Studien derzeit nicht gerechtfertigt.

Literatur zum Umstellen und zum Vereinfachen

Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]

Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, et al. Comparative biological and clinical outcomes after a switch from a virologically unsuccessful first protease inhibitor-containing antiretroviral combination to a 3-drug regimen containing efavirenz, nevirapine, or abacavir. *Clin Infect Dis* 2007, 44:120-7.

Allavena C, Mounoury O, Rodallec A, et al. Efficacy and safety of an NRTI-sparing dual regimen of raltegravir and ritonavir-boosted protease inhibitor in a triple antiretroviral class-experienced population. *HIV Clin Trials* 2009, 10:337-40.

Anta L, Llibre J, Poveda E, et al. Rilpivirine Resistance Mutations in HIV-1+ Patients Failing NNRTI Therapy: Drug-resistance Database, the Spanish AIDS Research Network. Abstract 710, 19th CROI 2012, Seattle.

Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med* 2005, 6:353-9.

Arribas J, Clumeck N, Nelson M, et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load <50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med* 2012 Mar 14.

Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-12.

Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads – A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago.

Bloch M, Tong W, Hoy J, et al. Improved Low BMD and Bone Turnover Markers with Switch from Tenofovir to Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-1+ Adults at 48 Weeks: The TROP Study. Abstract 878, 19th CROI 2012, Seattle.

Bommenel T, Launay O, Meynard JL, et al. Comparative effectiveness of continuing a virologically effective first-line boosted protease inhibitor combination or of switching to a three-drug regimen containing either efavirenz, nevirapine or abacavir. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1869-77.

- Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J AIDS* 2005, 39:313-6.
- Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Med* 2005;6:410-20.
- Cabrera C, Cozzi-Lepri A, Phillips AN, et al. Baseline resistance and virological outcome in patients with virological failure who start a regimen containing abacavir: EuroSIDA study. *Antivir Ther* 2004;9:787-800.
- Cahn P, Montaner J, Junod P, et al. Pilot, randomized study assessing safety, tolerability and efficacy of simplified LPV/r maintenance therapy in HIV patients on the 1 PI-based regimen. *PLoS One* 2011, 6:e23726.
- Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005, 19:1051-8.
- Cameron DW, da Silva B, Arribas J, et al. Significant sparing of peripheral lipotrophy by HIV treatment with LPV/r + ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy compared with EFV + ZDV/3TC. Abstract 44, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Campo RE, Cohen C, Grimm K, et al. Switch from protease inhibitor- to efavirenz-based antiretroviral therapy improves quality of life, treatment satisfaction and adherence with low rates of virological failure in virologically suppressed patients. *Int J STD AIDS* 2010, 21:166-71.
- Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:269-75.
- Carey D, Pett SL, Bloch M, et al. A randomized study of pharmacokinetics, efficacy and safety of two raltegravir plus atazanavir strategies in ART-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Mar 14
- Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipotrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:207-15.
- Cherry CL, Lal L, Thompson KA, et al. increased adipocyte apoptosis in lipotrophy improves within 48 weeks of switching patient therapy from stavudine to abacavir or zidovudine. *J AIDS* 2005, 38:263-267.
- Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15: 1517-26.
- Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1878-85.
- Cozzi-Lepri A, Paredes, Phillips AN, et al. The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. *HIV Med* 2012, 13:62-72.
- Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. *Expert Opin Drug Saf* 2011, 10:389-406.
- d'Ettorre G, Zaffiri L, Ceccarelli G, et al. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir after sustained HIV load suppression: four years of follow-up. *HIV Clin Trials* 2007;8:182-8.
- DeJesus E, Ruane P, McDonald C, et al. Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *HIV Clin Trials* 2008, 9: 103-114
- Elion R, Berger D, Richmond G, et al. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine and atazanavir after discontinuation of ritonavir. *HIV Clin Trials* 2010, 11:170-3.
- Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*. 2010, 170:57-65.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407.
- Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS* 2007; 21: 325-333.
- Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2009, 51:562-8.
- Flammer AJ, Vo NT, Ledergerber B, et al. Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons: randomised controlled trial. *Heart* 2009, 95:385-90.
- Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002, 16:561-8.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004, 292: 191-201.
- Garvey L, Latch N, Erlwein OW, et al. The effects of a nucleoside-sparing antiretroviral regimen on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted darunavir in HIV type-1-infected patients. *Antivir Ther* 2010, 15:213-8.
- Gateff J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based HAART in pts with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted PI treatment regimen: the SWAN Study. *CID* 2007;44:1484-92.

- Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010, 15:993-1002.
- Girard PM, Cabié A, Michelet C, et al. TenofovirDF + efavirenz (TDF+EFV) vs tenofovirDF+ efavirenz + lamivudine (TDF+EFV+3TC) maintenance regimen in virologically controlled patients (pts): COOL Trial. Abstract H-1383, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010, 24:2347-54.
- Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. *N Engl J Med* 1998, 339:1261-8.
- Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, et al. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003; 362:1979-80.
- Hull M, Moore D, Harris M, et al. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunction with a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. Abstract H-916, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in HIV-infected patients. *JAIDS* 2003, 33:29-33.
- Kahlert C, Hupfer M, Wagels T, et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance „mono“-therapy for HIV infection. *AIDS* 2004, 18:955-7.
- Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early Virologic Rebound in a Pilot Trial of Ritonavir-Boosted. *J AIDS* 2006;
- Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med* 2001;2:27-34.
- Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003;4:79-86.
- Keiser PH, Sension MG, DeJesus E, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC Infect Dis* 2005, 5:2.
- Khanlou H, Guyer B, Farthing C. Efficacy of tenofovir as intensification of zidovudine/lamivudine/abacavir fixed-dose combination in the treatment of HIV-positive patients. *J AIDS* 2005;38:627-628.
- Khaykin P, Postel N, Reeb I, Staszewski S. Switch to efavirenz (EFV) after protease-inhibitor (PI)-failure: explorative analysis of outcome by baseline viral VS tolerability failure. *Eur J Med Res* 2008, 13:169-72.
- Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1211-6.
- Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1211-6.
- Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Resistant minority species are rarely observed in patients on darunavir/ritonavir monotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008. 9:508-513
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. *J AIDS* 2003, 32:240-2.
- Madruca JR, Casseti I, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007;8:381-90.
- Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J AIDS* 2009, 51:29-36
- Marcelin AG, Lambert-Niclot S, Peytavin G, et al. Baseline HIV RNA ultrasensitive assay and viral DNA predict rise in plasma viral load in patients of MONOI-ANRS 136 Trial. Abstract 533, 18th CROI 2011, Boston.
- Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2005, 39:257-64.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1591-601.
- Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004, 18:1029-36.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1036-46.
- Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010, 24:1697-707.
- Martinez E, Monteiro P, Llibre J, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers in Subjects Switching from Protease Inhibitor/ritonavir to Raltegravir: The SPIRAL Study. Abstract 834, 19th CROI 2012, Seattle
- Martínez E, Ribera E, Negro E, et al. Switching from Zidovudine/Lamivudine to Tenofovir/Emtricitabine Improves Fat Distribution as Measured by the Fat Mass Ratio: A Sub-analysis of the RECOMB Study. Abstract 845, 19th CROI 2012.

- Mathis S, Khanlari B, Pulido F, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011, 6:e22003
- McCormsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir. *Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202*. *J Infect Dis* 2011, 203:1791-801.
- McCormsey GA, Lo Re V 3rd, O'Riordan M, et al. Effect of reducing the dose of stavudine on body composition, bone density, and markers of mitochondrial toxicity in HIV-infected subjects: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2008, 46:1290-6.
- McCormsey GA, O'Riordan M, Choi J, et al. Mitochondrial function, inflammation, fat and bone in HIV lipodystrophy: randomized study of uridine supplementation or switch to tenofovir. *Antivir Ther*. 2011 Oct 13. [Epub ahead of print]
- McCormsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al. Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005, 19:15-23.
- McCormsey GA, Ward DJ, Henthaller SM, et al. Improvement in lipodystrophy associated with HAART in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *CID* 2004, 38:263-270.
- Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: the KALESOLO trial. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:2436-44.
- Milinkovic A, Martinez E, Lopez S, et al. The impact of reducing stavudine dose versus switching to tenofovir on plasma lipids, body composition and mitochondrial function in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:407-15.
- Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:527-36.
- Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a PI-based regimen: a randomized trial. *JID* 2005, 191:830-9.
- Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipodystrophy. *J AIDS* 2003, 33: 22-28.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-50.
- Murphy RL, Berzins B, Zala C, et al. Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:885-90.
- Nasta P, Matti A, Cocca G, et al. Early vs deferred HAART switch in heavily pre-treated HIV patients with low viral load level and stable CD4 cell count. Abstract 523, 13th CROI 2006, Denver.
- Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002, 34:504-10.
- Negredo E, Miró O, Rodriguez-Santiago B, et al. Improvement of mitochondrial toxicity in patients receiving a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-sparing strategy: results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). *Clin Infect Dis* 2009, 4:892-900.
- Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, et al. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KaMo study). *HIV Clin Trials* 2009, 10:368-74.
- Oforokun I, Sheth AN, Sanford SE, et al. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Feb 26. [Epub ahead of print]
- Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60.
- Patricia E, Domingo P, Gutierrez M, et al. Saquinavir/ritonavir monotherapy as a new nucleoside-sparing maintenance strategy in long-term virologically suppressed HIV-infected patients. *Curr HIV Res* 2010, 8:467-70.
- Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS* 2005;19:695-8.
- Pulido F, Arribas J, Hill A, Moocklinghoff C. No evidence for evolution of genotypic resistance after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Mar 2.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008;22:
- Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, et al. Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:1359-61.
- Pulido F, Serrano O, Rivero A. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48-week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. Abstract PS4/6, 12th EACS 2009, Cologne.
- Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. *Lancet* 1998, 352: 185-90.

- Ribera E, Paradiñeiro JC, Curran A, et al. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST study). *HIV Clin Trials* 2008, 9:407-17.
- Ribera E, Paradiñeiro JC, Curran A, et al. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST study). *HIV Clin Trials* 2008, 9:407-17.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-106.
- Riddler SA, Jiang H, Tenorio A, et al. A randomized study of antiviral medication switch at lower- versus higher-switch thresholds: ACTG A5115. *Antivir Ther* 2007;12:531-41.
- Ripamonti D, Maggiolo F, Bombana E, et al. Efficacy, safety and tolerability of dual therapy with raltegravir and atazanavir in antiretroviral experienced patients. Abstract MOPEB067, 5th IAS 2009, Cape Town.
- Ruane PJ, Alas B, Wolf PR. Dual maintenance therapy with raltegravir BID with atazanavir qD (RAL/ATV) in patients with no prior PI resistance and intolerance to other ARV regimens: preliminary report. Abstract H-914, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. ART simplification with nevirapine in PI-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J AIDS* 2001, 27: 229-36.
- Saumoy M, Tiraboschi J, Gutierrez M, et al. Viral response in stable patients switching to fosamprenavir/ritonavir monotherapy (the FONT Study). *HIV Med* 2011, 12:438-41.
- Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated HIV-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. *Clin Infect Dis* 2006, 42:145-7.
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63.
- Sension M, Neto JL, Grinsztejn B, et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *J AIDS* 2009, Apr 2.
- Soriano V, Garcia-Gasco P, Vispo E, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:200-5.
- Sprenger HG, Langebeek N, Mulder PG, et al. Abacavir/lamivudine/zidovudine maintenance after standard induction in antiretroviral therapy-naïve patients: FREE randomized trial interim results. *AIDS Patient Care STD* 2010, 24:361-6.
- Stanley TL, Joy T, Hadigan CM, et al. Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *AIDS* 2009, 23:1349-57.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- Tebas P, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother*. 2009 63:998-1005. Mar 19.
- Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, et al. Switching to a PI-containing, nucleoside-sparing regimen increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (ACTG 5125s). *J AIDS* 2007;45:193-200.
- Tenorio AR, Jiang H, Zheng Y, et al. Delaying a treatment switch in antiretroviral-treated HIV type 1-infected patients with detectable drug-resistant viremia does not have a profound effect on immune parameters: ACTG A5115. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:135-9.
- Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. *BMC Infect Dis* 2011, 11:23.
- Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* 2010, 24:1781-4.
- Valantin M, Kolta S, Flandre P, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 Substudy. *HIV Med*. 2012 Mar 14
- Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, et al. TOTEM trial group. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:556-61.
- Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:691-695.
- Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS* 2007;21:1309-15.
- Wallis C, Papatheanasopoulos M, Conradie F. Early switch based on virological failure reduces complexity of HIV-1 drug resistance. Abstract 594, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Wilkin TJ, McKinnon JE, Dirienzo AG, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis*. 2009 Feb 1.
- Wolbers M, Opravil M, von Wyl V, et al. Predictors of optimal viral suppression in patients switched to abacavir, lamivudine, and zidovudine: the Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2007;21:2201-7.

6.9. Salvage-Therapie

CHRISTIAN HOFFMANN

Der Begriff der Salvage-Therapie (Salvage = Rettung) ist nicht definiert. Er wird – wie in der Onkologie – auch in der HIV-Medizin unterschiedlich verwendet. Während manche Behandler erst von Salvage sprechen, wenn alle Substanzklassen fehlgeschlagen sind, gilt dies für andere schon ab der zweiten Therapielinie. Meistens ist heute von Salvage die Rede, wenn von einer Dreiklassen-Resistenz (Triple Class Resistance, TCR) oder einem Dreiklassen-Versagen (Triple Class Failure, TCF) auszugehen ist. Dies ist der Fall, wenn virale Resistenzmutationen gegen die drei herkömmlichen Klassen NRTIs, NNRTIs und PIs vorliegen (TCR) oder trotz des Einsatzes dieser drei Klassen eine Viruslast nachweisbar bleibt (TCF). Dreiklassen-resistente Viren mit zusätzlichen Resistenzen werden dabei mitunter analog zur MDR-Tuberkulose auch MDR-Viren genannt („multi-drug resistant“). Gut definiert sind diese Begriffe freilich auch nicht.

In den letzten Jahren hat es große Fortschritte für Patienten mit Resistenzproblemen gegeben. Seit 2007/2008 stehen mit Darunavir, Maraviroc, Raltegravir und Etravirin gleich vier weitere Substanzen zur Verfügung, die selbst bei multiplen Resistenzmutationen oft noch erstaunlich wirksam sind. Das macht Mut – und verändert die Therapieziele. Auch bei intensiv vorbehandelten Patienten sollte deshalb versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Youle 2006).

Die Zahl der Patienten mit Dreiklassen-Versagen (TCF) nimmt übrigens keineswegs zu, wie oft vermutet wird (Lohse 2005+2006). Vor allem Patienten mit Mono- oder Duo-Therapie aus den 90er Jahren sind betroffen (Napravnik 2007). In einer Analyse von fast 92.000 Patienten in Europa lag die TCF-Rate in den Jahren 2000–2009 insgesamt bei nur 3,0 %. Seit etwa 2005 hat sich Anteil der Patienten, die aufgrund TCF keine Viruslast unter 50 Kopien/ml erreichen, auf niedrigem Niveau stabilisiert (Plato 2012). Neue Fälle von TCF sind selten.

Durch die kleine Zahl dieser Patienten wird es allerdings immer schwerer, aussagefähige Studien zu realisieren. Homogene Populationen gibt es kaum, jeder Patient hat eine individuelle Therapievorgeschichte und Resistenzlage. In größeren Zentren werden oft mehr als 50 verschiedene Kombinationen eingesetzt. Dies macht es schwierig, neue Substanzen in Phase II/III zu testen. Das Design dieser Studien ist ebenfalls problematisch: Da der alleinige Einsatz einer neuen Substanz ethisch fragwürdig ist, muss immer die übrige ART optimiert werden (= OBT, optimized background therapy). Wenn die OBT zu gut ist, geht der Effekt der neuen Substanz möglicherweise unter, da zu viele Patienten auch nur mit OBT eine gute Virussuppression erreichen. Wenn die OBT dagegen zu schlecht ist, ist der Effekt der neuen Substanz oft nur vorübergehend bzw. zu schwach – das Fenster, in dem sich die Wirkung einer neuen Substanz zeigen lässt, ist klein. Das jüngste Scheitern des CCR5-Antagonisten Vicriviroc (Gathe 2010) ist nur ein Beispiel von vielen. Es zeigt, wie schwer es heute geworden ist, neue Substanzen auf den Markt zu bringen.

Allgemeines

Vorweg: Es sollte nicht versäumt werden, Patienten mit Resistenzproblemen, die oft auf eine lange Therapie zurückblicken und sich nun vermeintlich am Abgrund wieder finden, Mut zu machen. Wichtig ist, dass niemandem die Hoffnung genommen wird. Es gibt kein „austherapiert“; dieses Unwort ist in der HIV-Medizin noch mehr fehl am Platze als in anderen Fachrichtungen. Bis es nach dem virologischen zum immunologischen und schließlich zum klinischen Therapieversagen kommt, vergehen

zudem meist Jahre. Glücklicherweise sind diese Patienten – die „alten Hasen“ jeder Ambulanz oder Schwerpunktpraxis, die meist schon fünfzehn Jahre und länger behandelt werden und vieles durchlebt und durchlitten haben – oft gar nicht so nervös wie ihre oft jüngeren HIV-Ärzte: Sie haben gelernt, dass es (fast) immer weitergeht...

Im individuellen Fall ist vieles möglich geworden. Der Fall in Tabelle 9.1 illustriert die Historie der antiretroviralen Therapie: obwohl stets nach dem jeweils neuesten Kenntnisstand gehandelt wurde, gelang es über Jahre hinweg nicht, die Viruslast auch nur unter 100.000 Kopien/ml zu senken. Der Patient konnte schliesslich durch neue Substanzen nach über 12 Jahren erstmals seinem Immunsystem eine (inzwischen mehr als vierjährige) Verschnaufpause verschaffen.

Tabelle 9.1: Fallbeispiel, was heute in der Salvage-Therapie möglich geworden ist

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
Jun 95	AZT (später DDC, DDI)	0	k.A.
Jun 96	1. „HAART“: AZT+DDC+RTV	25	62.000
Okt 96	D4T+3TC+IDV	10	167.000
Jul 97	D4T+DDI+3TC+NVP+IDV	173	69.000
Jan 99	D4T+DDI+ABC+3TC+SQV/r	212	106.000
Sep 99	D4T+ABC+3TC+DLV+LPV/r	231	74.000
Dez 01	TDF+DDI+DLV+HU	174	84.000
Jun 03	TDF+3TC+FPV/r	143	145.000
Okt 03	TDF+3TC+DDI+TPV/r	77	733.000
Mai 04	AZT+3TC+TDF+LPV/r+T-20+DLV	43	123.000
Dez 04	AZT+3TC+TDF	32	204.000
Dez 07	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+T-20	7	> 1.000.000
Jan 08		54	< 50
Apr 09	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+ETV	83	< 50
Mär 12		134	< 50

Kommentar: Es wurden nicht alle Therapieumstellungen aufgeführt. Mit der Umstellung 2007 wurde gewartet, bis DRV und RAL verfügbar waren, um sie beide gleichzeitig einsetzen zu können. T-20 wurde zunächst „recycelt“, da nach der Resistenzlage unklar blieb, ob Darunavir noch aktiv war. Obwohl nicht vorhersehbar ist, wie lange dieser Therapieerfolg anhalten wird, so ist doch bemerkenswert, dass die Viruslast nach vielen Jahren im sechsstelligen Bereich nun dauerhaft supprimiert werden konnte. Eine Deeskalation der jetzigen Behandlung (13 Pillen, 7 Substanzen) scheint derzeit zu risikoreich.

Patienten mit Dreiklassen-Versagen (TCF) haben möglicherweise eine etwas ungünstigere Prognose als Patienten ohne TCF. In einer Cox-Analyse aller TCF-Patienten zwischen 1995 und 2004 in Dänemark (n=179) waren mehr als 8 Resistenzmutationen unabhängig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Relatives Risiko 2,3), und zwar unabhängig von CD4-Zellen, Viruslast, Jahr des TCF, vorheriger ART und Alter (Lohse 2007). Obgleich in dieser Studie das Jahr des TCF keine Rolle spielte, ist zumindest vorstellbar, dass die erhöhte Mortalität in den kommenden Jahren sinken wird, da sich für TCF-Patienten nun eine Vielzahl neuer Optionen bietet.

Andere Studien fanden zudem keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Zahl der Resistenzen und der Mortalität (Lucas 2004). Bei guten CD4-Zellen ist die Gefahr auch trotz TCF relativ gering, an AIDS zu erkranken (Ledergerber 2004). MDR-Viren haben möglicherweise eine geringere Replikations-Fitness und sind vermutlich weniger aggressiv (Prado 2005). Außerdem geht der Fortschritt weiter. Neue Substanzen, neue Wirkstoffklassen werden kommen. Deshalb heißt es bei TCF oder MDR immer auch: Nerven behalten!

Wichtig ist jedoch, dass Patienten mit TCR- oder MDR-Viren aufmerksam beobachtet und regelmäßig (monatlich) körperlich untersucht werden – etwas, was bei vielen HIV-Patienten heute über den langen Gesprächen über Blutwerte und Resistenztests oft vernachlässigt wird. Gewichtsabnahme, B-Symptomatik, Mundsoor, eine OHL oder kognitive Verschlechterungen sind frühe Zeichen einer möglichen Krankheitsprogression, die nicht übersehen werden sollten. Die Patienten sollten außerdem nach Möglichkeit in größeren Zentren mitbetreut werden, wo die neuen Optionen meist etwas schneller verfügbar sind und Erfahrungen mit komplexen Salvage-Regimen bestehen. Ein einzelnes neues Medikament sollte nicht immer gleich verpulvert werden – möglichst mehrere wirksame Substanzen einsetzen!

Salvage mit den neuen Substanzen – die Studien

Eine ganze Reihe von neuen Substanzen wurde in den letzten Jahren für die Behandlung vorbehandelter HIV-Patienten mit beschränkten Optionen zugelassen. Dazu zählen die PIs Tipranavir und Darunavir (dessen Anwendungsgebiet inzwischen auch auf therapienaive Patienten ausgeweitet wurde), der NNRTI Etravirin, der CCR5-Antagonist Maraviroc und der Integrase-Inhibitor Raltegravir. Sie haben die Salvage-Therapie revolutioniert und sind inzwischen bei resistenten Viren unverzichtbar. Andere Strategien sind deutlich in den Hintergrund getreten. Die großen randomisierten Studien zur Salvage-Therapie der letzten Jahre und ihre wesentlichen Ergebnisse sind in Tabelle 9.2 und 9.3 aufgeführt.

Tabelle 9.2: Die „großen“ randomisierten Studien in der Salvage-Therapie

Literatur	Studie (Substanz)	Wesentliche Einschlusskriterien
Lalezari 2003, Lazzarin 2003, Nelson 2005	TORO 1+2 (T-20)	TCF oder TCR oder beides, VL > 5000
Hicks 2006	RESIST 1+2 (Tipranavir)	TCF und 1–2 primäre PI-Resistenz, VL > 1000
Clotet 2007	POWER 1+2 (Darunavir)	TCF und ≥ 1 primäre PI-Resistenz, VL > 1000
Lazzarin 2007, Madruga 2007, Katlama 2009	DUET 1+2 (Etravirin)	≥ 1 NNRTI-Resistenz und ≥ 3 primäre PI-Resistenzen, VL > 5000
Gulick 2008, Fätkenheuer 2008	MOTIVATE 1+2 (Maraviroc)	TCR oder TCF oder beides, VL > 5000 (Pause zu Baseline erlaubt), nur R5-Tropismus
Cooper 2008, Steigbigl 2008	BENCHMRK 1+2 (Raltegravir)	TCR, VL > 1000

TCR = Triple Class Resistance, TCF = Triple Class Failure, VL = Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml)

Es fällt sofort auf, dass sich die Einschlusskriterien deutlich unterschieden. Teilweise war der Einschluss an bestimmte Resistenzmutationen gekoppelt, teilweise reichte ein Dreiklassen-Versagen. Auch die Patienten-Populationen waren sehr unterschiedlich, ebenso die Definition des Therapieversagens. Der Anteil der Patienten, die der Begleittherapie neu T-20 hinzufügten, reichte von 20–44 %. Zudem wurden unterschiedliche Resistenz-Scores verwendet, um die Zahl der wahrscheinlich noch aktiven Substanzen in der Background-Therapie zu ermitteln.

Entsprechend variierten die Erfolgsraten schon in den Placeboarmen ganz erheblich. So lag hier der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen zwischen 10 und 40 %, bei Hinzugabe von T-20 sogar zwischen 11 und 62 %. Die Erfolgsaussichten für Patienten, die nach der Resistenzlage maximal eine aktive Substanz hatten und Placebo erhielten, variierten zwischen 1 und 24 %.

Tabelle 9.3: Die „großen“ randomisierten Studien, wesentliche Daten

	POWER	RESIST	MOTIVATE	BENCHMRK	DUET
Studienmedikament	DRV	TPV	MVC	RAL	ETV
n insgesamt	245	1509	1049	701	612
Baseline-Charakteristika					
Mediane VL, log RNA/ml	4.5–4.6	4.7	4.9	4.5–4.7	4.8
Mediane CD4/ μ l	153–163	195–196	187–195	102–140	99–109
0–1 aktive* Substanz, %	49–55	43–45	38–44	48–51	54
Background-Therapie					
mit de novo T-20, %	29–33	18–23	40–44	20	25
mit Darunavir, %	100	0	0	25–50	100
mit Tipranavir, %	0	100	14–16	19–23	0
Ansprechen n. 48 Wo**					
insgesamt, %	45 vs. 10	23 vs. 10	44 vs. 17	64 vs. 34	61 vs. 40
mit de novo T-20, %	58 vs. 11	28 vs. 14	61 vs. 27	84 vs. 62	71 vs. 59
0–1 aktive Substanz, %	37 vs. 1	n.a.	37 vs. 6***	48 vs. 12	57 vs. 24

* Die Definition einer aktiven Substanz war uneinheitlich (es wurde verschiedene Resistenzscores verwendet) ** Ansprechen definiert als Viruslast < 50 Kopien/ml *** Daten zu Woche 24. n.a. = nicht angegeben

Dies macht vor allem eines deutlich: Die Effektivität der neuen Substanzen sollte anhand dieser Studien nicht verglichen werden. Obwohl aus Marketing-Gründen immer wieder gerne Versuche in diese Richtung unternommen werden: Darunavir ist nach diesen Studien nicht besser als Tipranavir, Raltegravir nicht effektiver als Maraviroc. Es kommt auf den individuellen Fall an.

Konkretes Vorgehen bei Dreiklassen-Resistenz

Zunächst sollte ein aktueller Resistenztest vorliegen, der möglichst nicht während einer Therapiepause gemacht wird. Alte Resistenztests sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Es ist davon auszugehen, dass früher detektierte Resistenzmutationen noch vorhanden sind, auch wenn sie momentan nicht nachweisbar sind. Wichtig ist auch, sich noch einmal zu verdeutlichen, welche Unverträglichkeiten in den vergangenen Jahren aufgetreten sind, damit dem Patienten unnötige Nebenwirkungen bzw. gefährlich Reexpositionen erspart bleiben.

Einige Pilot-Studien berichten über gute Erfolge, wenn nur neue Medikamente verwendet wurden. Von 103 intensiv vorbehandelten Patienten mit TCF erreichten in der französischen TRIO-Studie unter der Kombination RAL+ETV+DRV/r immerhin 86 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen (Yazdanpanah 2009). In einer kleineren italienischen Studie an 28 Patienten waren es unter RAL+ETV+MVC sogar 92 % (Nozza 2010+2011).

Aber müssen es immer ausschließlich neue Substanzen sein? Man sollte vor jeder Umstellung einmal der Reihe nach, je nach individueller Resistenzlage, alle – auch die alten! – Wirkstoffklassen durchgehen. Tabelle 9.4 gibt eine Übersicht über einige der wesentlichen Salvage-Strategien.

Tabelle 9.4: Salvage-Strategien bei Dreiklassen-Resistenz gegen NRTIs, NNRTIs, PIs

Medikamente	Zu erwägende Strategien, Bemerkungen
NRTIs	Möglichst immer versuchen, Replikationsfitness-reduzierende Resistenzen zu konservieren, wie M184V mit 3TC (FTC). Evtl. auch AZT und TDF gleichzeitig/zusätzlich geben wegen divergierender Resistenzpfade
NNRTIs	Bei < 3 NNRTI-Resistenzen Etravirin (nur mit geboostertem PI/r zugelassen), sonst NNRTIs absetzen
PIs	Darunavir (gute Daten mit Etravirin) oder Tipranavir
Maraviroc	Tropismus-Test? Wegen Gefahr nicht detektierter dualtroper Viren möglichst 2 sicher aktive Substanzen wie Raltegravir und T-20 (wenn sonst nichts wirkt) verwenden, an Dosisadaptationen bei geboosterten PIs denken
Raltegravir	Mindestens 1–2 aktive Substanzen zusätzlich, Cave rasche Resistenzentwicklung
T-20	Spätestens erwägen, wenn außer Raltegravir oder Maraviroc nicht sicher mindestens noch eine andere Substanz aktiv ist

NRTIs: Auch wenn nach dem Resistenztest kein NRTI mehr effektiv ist, kann es sinnvoll sein, wenigstens mit 3TC oder FTC fortzufahren. HIV wird so gezwungen, die M184V-Mutation zu konservieren, die die Replikationsfitness reduziert (Eron 2004, Campbell 2005, Castagna 2006). Auch kann man überlegen, AZT und TDF aufgrund divergierender Resistenzpfade zu geben. Dies gilt auch, wenn die Patienten mit diesen Substanzen bereits behandelt wurden. Die bloße Hinzugabe von AZT kann schon reichen, bei Patienten mit K65R über eine Resensitivierung die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Stephan 2010). Neuere (unkontrollierte) Studien ergaben allerdings widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Frage, ob die Hinzugabe von NRTIs, die nach dem Resistenztest wirkungslos sind, sinnvoll ist (Imaz 2011, Scherrer 2011).

NNRTIs: Bei weniger als 3 NNRTI-Resistenzmutationen ist Etravirin zu erwägen, das allerdings nur in Kombination mit geboosterten PIs zugelassen ist (am besten Darunavir). Andernfalls sind die NNRTIs abzusetzen. Es ist davon auszugehen, dass einmal generierte bzw. nachgewiesene Resistenzen bestehen bleiben. Allerdings: Bei Schwangeren, die unter der Geburt einmalig Nevirapin zur Transmissionsprophylaxe erhalten hatten, war unter einer späteren Nevirapin-haltigen ART keine erhöhte Rate virologischen Therapieversagens zu beobachten, wenn die ART später als sechs Monate nach der Geburt begonnen wurde – zumindest theoretisch scheint es somit möglich, dass NNRTI-Resistenzen auch wieder verschwinden bzw. eine spätere Therapie nicht beeinträchtigen, wenn länger gewartet wird (Lockman 2007). Über ein mögliches Recycling von NNRTIs bei früheren Resistenzen gibt es abseits der Transmissionsprophylaxe jedoch keine Daten.

PIs: vorzugsweise sind die geboosterten PIs Darunavir/r oder Tipranavir/r zu empfehlen, die wahrscheinlich distinkte Resistenzprofile haben. Bei unklaren Resistenzbefunden sollte man diese durchaus mit dem zuständigen Labormediziner bzw. Virologen besprechen: dafür ist er da. Sofern Darunavir/r und Tipranavir/r nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden, kann man noch Lopinavir/r versuchen, alle anderen PIs machen wenig Sinn.

INIs: Mit Elvitegravir und Dolutegravir stehen zwei neue Integrasehemmer vor der Tür, die allerdings noch nicht zugelassen und nur innerhalb von Studien verfügbar sind. Eine große, doppelblind randomisierte Phase-III-Studie bei über 700 vorbehandelten Patienten mit Resistenzen zeigte vergleichbare Effekte durch Elvitegravir

wie unter Raltegravir (Molina 2012). Allerdings bestehen Kreuzresistenzen (Garrido 2012). Eine kleine Studie, in der Patienten von Elvitegravir auf Raltegravir wechselten, zeigte kein virologisches Ansprechen, eine Sequenzierung dieser beiden Integrasehemmer macht also offensichtlich keinen Sinn (DeJesus 2007). Dies könnte bei Dolutegravir anders sein. Kreuzresistenzen mit Raltegravir scheinen nicht komplett zu sein (Kobayashi 2011). Klinische Pilotprojekte wie die VIKING-Studien zeigen, dass bei Raltegravir-Resistenzen höhere Dosen Dolutegravirs helfen könnten, Raltegravir-Resistenzen zu überwinden. In VIKING II erreichten 13/24 Patienten mit Raltegra-vir-Resistenzen unter 10 Tagen Monotherapie mit jeweils 100 mg Dolutegravir eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. Dies waren mehr als in VIKING I, in der 50 mg verwendet worden waren (Eron 2011).

Maraviroc, T-20: Wenn unter NRTIs, NNRTIs und PIs noch mindestens eine Substanz wirksam ist, reicht häufig eine der beiden neuen Substanzen Maraviroc oder Raltegravir, um die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Selbst in dieser schwierigen Situation hätte man sich dann noch eine weitere Option mit dem jeweils anderen Medikament bewahrt, das dann mit T-20 kombiniert werden kann. Bei Maraviroc sollte immer ein aktueller, validierter Tropismus-Test vorliegen. Wenn Maraviroc oder auch Raltegravir nach der Resistenzlage die einzigen aktiven Substanzen sind, können und sollten sie auch gemeinsam gegeben werden. Eine relevante Interaktion besteht um Glück nicht (Baroncelli 2010). Spätestens wenn Maraviroc aufgrund des Tropismus-Tests nicht zum Einsatz kommen kann, sollte über T-20 nachgedacht werden.

Salvage-Therapie, praktische Regeln

- Vorweg klären: Welche Vortherapien wurden wie lange mit welchem Erfolg gegeben? Und: aktuelle Resistenzlage testen (nicht während Therapiepausen)
- Möglichst viele neue (aktive) Substanzen wählen
- Eine einzige neue Substanz nicht gleich verpulvern – wenn es der klinische Zustand und CD4-Zellen erlauben, möglichst noch auf eine zweite aktive Substanz warten
- Nicht zu lange warten und dem Virus so die Chance geben, weitere Resistenzmutationen zu generieren – je höher die Viruslast bei der Umstellung, je schlechter die Erfolgsaussichten
- Patienten nicht überfordern! Nicht jeder ist geeignet für „Mega-HAART“
- Patienten möglichst in größeren Zentren vorstellen, da dort mehr Erfahrungen mit Salvage-Therapien bestehen
- Dem Patienten Mut machen! Ein „austherapiert“ gibt es nicht, mitunter ist ein „Überwintern“ möglich
- Dem Wildtyp keine Chance geben – auch bei fehlenden Optionen sollte eine „versagende“ Therapie fortgeführt werden

Es ist auch in dieser Situation wichtig, strategisch zu denken: was kommt nach dieser Therapie, was kann man tun, wenn sie fehlschlägt? Wie sehr steht der Patient immunologisch mit dem Rücken zur Wand, wie hoch ist die AIDS-Gefahr? Je niedriger die CD4-Zellen und je höher die Viruslast, umso mehr aktive Substanzen müssen verwendet werden, damit das Virus noch mal kontrolliert werden kann. Bei schlechten Werten ist es deshalb oft besser, alles in einen „letzten Schuss“ (der dann auch treffen sollte) mit möglichst mehr als zwei aktiven Substanzen zu setzen, statt sich weitere Optionen aufzusparen (die dann auch keine wirklichen mehr sind).

Solche komplexen Entscheidungen sollten möglichst im Team besprochen werden, möglichst mit erfahrenen HIV-Behandlern, aber auch einem Virologen, der Licht ins

Dunkel der Resistenzlage bringen kann. Natürlich sollte auch der behandelnde Arzt zugegen sein, der am besten über die individuelle Situation und Compliance des Patienten informiert ist und weiß, was diesem zugemutet werden kann.

Im Folgenden sollen noch einige Salvage-Strategien besprochen werden, die, eventuell auch kombiniert, erfolgsversprechend sind. Anfang dieses Jahrzehnts, vor der Einführung der neuen Medikamente, waren sie wichtige Elemente der Therapie, inzwischen spielen sie allerdings nur noch eine untergeordnete Rolle.

Salvage mit Doppel-PI-Kombinationen

Doppel-PI-Strategien haben seit der Einführung neuer Substanzen kaum noch eine Bedeutung. Sie sollen dennoch kurz besprochen werden, da einige Patienten auch heute noch so behandelt werden – oft bestand bislang nicht unbedingt ein Grund, auf eine andere Therapie zu wechseln.

Lopinavir/r+Saquinavir: in vitro bestehen synergistische Effekte (Molla 2002). In der LopSaq-Studie erhielten 128 vorbehandelte Patienten aus verschiedenen Gründen (Resistenz, Toxizität) eine NRTI-freie Kombination aus Lopinavir/r plus Saquinavir. Zu Woche 48 erreichten 61 % eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. Das Ansprechen war bei ausgeprägten PI-Resistenzen und niedrigen CD4-Zellen schlechter (Staszewski 2006).

Atazanavir/r+Saquinavir: Pilot-Studien berichteten von deutlich steigenden Saquinavir-Spiegeln und insgesamt gutem Ansprechen bei vorbehandelten Patienten (von Hentig 2007, Manosuthi 2008). Trotz Steigerung der Saquinavir-Spiegel durch Atazanavir muss immer Ritonavir gegeben werden (Johnson 2005). Angesichts der schlechten Daten bei therapienaiven Patienten dürfte diese Kombination kaum weiter eine Rolle spielen (Landman 2009). Tabelle 9.5 gibt eine Übersicht über weitere Doppel-PI-Kombinationen.

Tabelle 9.5: Doppel-PI-Kombinationen, zu denen ausreichend Daten vorliegen

Kombination	Tägliche Dosis/Kommentar	Quelle (Auswahl)
Eher günstig		
Lopinavir/r + Saquinavir	800/200/2000	Staszewski 2006
Atazanavir/r + Saquinavir	300/200/2000	von Hentig 2007
Saquinavir/r + Fosamprenavir	2000/200/1400	Boffito 2004
Lopinavir/r + Indinavir	800/200/1600	Staszewski 2003
Eher ungünstig		
Lopinavir/r + Fosamprenavir	Schlechte PK-Daten	Kashuba 2005
Lopinavir/r + Atazanavir	Schlechte Wirksamkeit	Ulbricht 2011
Lopinavir/r + Nelfinavir	Schlechte PK-Daten, Diarrhoen	Klein 2003
Atazanavir + Indinavir	Bilirubin-Erhöhungen	
Atazanavir/r + Fosamprenavir	Schlechte Wirksamkeit	Landman 2009
Atazanavir + Saquinavir ohne /r	Schlechte Wirksamkeit	Johnson 2005
Tipranavir/r + LPV/APV/SQV	Schlechte PK-Daten	Walmsley 2004
Indinavir + Nelfinavir	Relativ schlechte Wirksamkeit	Riddler 2002

Fazit: Es gibt heute keinen vernünftigen Grund mehr, Patienten neu auf Doppel-PIs einzustellen. Bei Patienten, die noch auf Doppel-PI-Kombinationen sind, sollte, sofern noch nicht erfolgt, eine Vereinfachung erwogen werden. Eine neuere Studie zeigt, dass Patienten mit stabiler Virussuppression unter Doppel-PIs gefahrlos auf Darunavir/r-Mono wechseln können (Cohen 2009). Dadurch könnten zumindest schon mal Kosten gespart werden. Obwohl Darunavir einer der teuersten PIs ist, ist er immer noch deutlich billiger als zwei ältere PIs zusammen.

„Mega-HAART“ mit T-20, Therapiepausen

Kombinationen mit fünf oder mehr Substanzen – „Mega“- oder „Giga-HAART“ – können durchaus funktionieren. Es kommen allerdings nur motivierte Patienten in Frage. Mögliche Interaktionen sind oft kaum zu überblicken. Eventuell macht es Sinn, zumindest am Anfang für eine gewisse Zeit T-20 hinzuzufügen, wie die kleine randomisierte INTENSE-Studie zeigte (Clotet 2008).

Bringen Therapiepausen vor einer Salvage-Therapie einen Effekt? Die Antwort lautet nein. Nach ersten positiven Daten aus der GIGHAART-Studie (Katlama 2004) überwiegt inzwischen klar die Zahl der Studien, in denen Therapiepausen keine Vorteile brachten. In der CPRC064-Studie wurde vor einer Salvage-Therapie jeweils vier Monate pausiert. Hinsichtlich des virologischen Ansprechens zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Therapiepause (Lawrence 2003). Stattdessen hatten die Pausen-Patienten im weiteren Verlauf nicht nur schlechtere CD4-Zellen, sondern auch häufiger schwere klinische Ereignisse. Weitere randomisierte Studien fanden ebenfalls keinen virologischen Benefit, wenn Therapiepausen vor einer Salvage-Therapie gemacht wurden (Ruiz 2003, Beatty 2006, Benson 2006, Walmsley 2007, Holodny 2011), so dass von dieser Strategie grundsätzlich abzuraten ist.

Die NNRTI-„Überempfindlichkeit“ ausnutzen

Eine Überempfindlichkeit bzw. „Hypersuszeptibilität“ liegt vor, wenn die IC₅₀ (50 %ige Hemmkonzentration) in phänotypischen Resistenztests für NNRTIs niedriger ist als die des Wildtyps. Dieses im Jahr 2000 erstmals beschriebene Phänomen (Whitcomb 2000) ist bei NRTIs sehr selten, bei NNRTIs dagegen relativ häufig – vor allem bei Viren, die bereits Resistenzmutationen gegen NRTIs generiert haben (Albrecht 2001, Haubrich 2002). Bei mehr als 17.000 Blutproben lag die Prävalenz bei NRTI-naiven Patienten für Efavirenz und Nevirapin bei 9 und 11 %, bei NRTI-vorbehandelten Patienten bei 26 und 21 % (Whitcomb 2002). Vor allem NRTI-Mutationen an den Codons 215, 208 und 118 sind mit einer NNRTI-Hypersuszeptibilität assoziiert (Shulman 2004, Clark 2006).

Einiges spricht dafür, dass sich das Ansprechen der Therapie bei einer NNRTI-Hypersuszeptibilität verbessert. Von 177 vorbehandelten (aber NNRTI-naiven) Patienten hatten 29 % eine verminderte IC₅₀ gegenüber einem oder mehreren NNRTIs (Haubrich 2002). Unter den 109 Patienten, die ein NNRTI-haltiges Regime erhielten, lag die Viruslast bei NNRTI-Hypersuszeptibilität nach 12 Monaten signifikant niedriger, auch die CD4-Zellen waren stärker angestiegen. Die replikative Fitness scheint keine Rolle zu spielen (Clark 2006). Auch wenn die wirkliche Bedeutung und das molekulare Korrelat der NNRTI-Hypersuszeptibilität weiterhin im Dunkeln liegen, so ist die Konsequenz doch schon jetzt klar: Patienten mit NRTI-Mutationen und ohne NNRTI-Resistenzen sollten, wenn irgend möglich, immer einen NNRTI in das neue Regime integrieren.

„Überwintern“ und evtl. sogar die ART vereinfachen

Mitunter lässt sich trotz aller Therapieversuche die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze senken. Was tun mit diesen Patienten? Die Antwort ist: Weitermachen, sofern die Therapie vertragen wird und nicht durch weitere Resistenzen zukünftige Optionen bedroht werden. Multiresistente Viren sind zumindest für eine gewisse Zeit etwas weniger aggressiv als der Wildtyp. So hat 3TC bei der M184V-Resistenz noch einen positiven Effekt auf die Viruslast. In einer kleinen Studie, in der 6 Patienten mit MDR-Viren nur 3TC absetzten, stieg die Viruslast um 0,6 Logstufen (Campbell 2005). In einer italienischen Studie (Castagna 2006, Gianotti 2008) wurden 50 Patienten mit einer Viruslast von über 1.000 Kopien/ml unter einem

3TC-haltigen Regime, einer M184V-Mutation und mindestens 500 CD4-Zellen/ μ l randomisiert, ihre Therapie entweder komplett zu pausieren oder lediglich 3TC fortzuführen. Rationale auch hier: Die M184V vermindert die replikative Fitness von HIV. Und tatsächlich: Patienten unter 3TC hatten einen geringeren Anstieg der Viruslast (0,6 versus 1,2 Logstufen) und verloren über 24 Wochen weniger CD4-Zellen (73 versus 153/ μ l). Bei allen Patienten unter 3TC blieb die M184V-Mutation bestehen, es kam zu keiner Akkumulation neuer Mutationen. Ohne 3TC war dagegen immer ein Shift zum Wildtyp zu beobachten. Der günstige Effekt war über Zeiträume bis zu 144 Wochen zu beobachten (Castagna 2007), wenn 3TC täglich weiter gegeben wurde. Auch FTC täglich scheint wirksam zu sein, nicht jedoch die wöchentliche Gabe (Soria 2010).

Tabelle 9.6: Beispiel für ein erfolgreiches „Überwintern“ über drei Jahre

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
bis 1997	AZT, AZT+DDC, AZT+DDI	40 (Nadir)	107.000
Mär 97	AZT+3TC+SQV-HGC	84	259.000
Okt 97	D4T+3TC+SQV+NfV	211	67.000
Jun 98	D4T+3TC+NVP+IDV/r	406	1.200
Jan 00	AZT+3TC+ABC+NVP+IDV/r	370	1.030
Mär 02	AZT+3TC+ABC+TDF+NVP+IDV/r	429	3.350
Sep 02	D4T+DDI+3TC+NVP+LPV/r	283	5.000
Nov 02*		348	7.600
Jan 03		315	16.400
Feb 03	AZT+3TC+ABC	379	6.640
Mai 03		241	2.400
Dez 04	AZT+3TC+ABC+TDF**	298	4.200
Jan 06		323	5.800

* Resistenztest ergab insgesamt 20 Mutationen bzw. Resistenzen gegen alle getesteten Substanzen. Der Patient ist compliant, alle Plasmaspiegel waren stets ausreichend. ** TDF wurde wegen einer chronischen Hepatitis B hinzugesetzt. Anmerkung: Die Viruslast ist seit April 2006 unter AZT+3TC+TDF+TPV/r+RAL unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml.

Patienten mit schlechtem Immunsystem und hohem AIDS-Risiko sollten ihre ART daher nie ganz ab- oder unterbrechen. Stattdessen muss versucht werden, das Virus wenigstens teilweise weiter in Schach zu halten. So kann im Sinne eines „Überwinterns“ evtl. die Zeit überbrückt werden, bis neue Optionen zur Verfügung stehen. Eine schlechte ART ist besser als keine, ein wenig Virussuppression besser als gar nichts (Deeks 2000). In einer randomisierten Studie, in der Patienten mit einer Viruslast von mindestens 2.500 Kopien/ml trotz ART diese entweder für 12 Wochen abbrechen oder fortführten, 33 zeigte sich ein deutlicher CD4-Zell-Benefit bei jenen, die auf der „versagenden“ ART blieben – die CD4-Zellen fielen lediglich um 15 versus 128/ μ l (Deeks 2001). In einer großen Kohorte zeigte sich, dass die CD4-Zellen nicht abfallen, so lange die Viruslast unter 10.000 Kopien/ml oder wenigstens 1,5 Logstufen unter dem individuellen Setpoint bleibt (Lederberger 2004).

Wie intensiv muss die Therapie sein, mit der überwintert wird, was kann abgesetzt werden? Quadruple-Nuke scheint zu reichen, wie eine retrospektive Studie zeigt (Libre 2008). Auf NNRTIs kann man sicher verzichten, weil die replikative Fitness durch die NNRTI-Mutationen nicht beeinträchtigt wird (Piketty 2004); und um weitere NNRTI-Mutationen zu vermeiden, die Zweitgenerations-NNRTIs wie Etravirin kompromittieren. Gleiches gilt wohl auch für Integrasehemmer (Wirden 2009). Einer Pilotstudie zufolge kann man wohl auch die PIs absetzen: 18 Patienten, bei denen trotz ART über mindestens 6 Monate die Viruslast nachweisbar geblieben

war, hatten ihre Therapie jeweils um die PIs reduziert, die NRTIs hingegen fortgesetzt (Deeks 2005). Bei keinem Patienten kam es innerhalb der ersten 2 Wochen zu einem Anstieg von mehr als 0,5 Logstufen, und selbst nach 16 Wochen war bei den meisten Patienten kein Anstieg zu beobachten (nur bei 5/18 zwischen 0,5 und 1 Logstufe, beim Rest gar kein Anstieg oder sogar ein Abfall). Auch ein negativer immunologischer Effekt war nur bei einigen Patienten zu sehen und dann nur moderat. Wiederholte Resistenztests zeigten, dass bei allen Patienten in den ersten 12 Wochen sämtliche PI-Mutationen persistierten, obwohl keine PIs mehr eingenommen wurden. Ins gleiche Horn bläst auch eine retrospektive Studie, bei denen bei HIV-infizierten Kindern die PIs abgesetzt wurden. Unter fortgeführter NRTI-Therapie kam es zu keinem Anstieg der Viruslast (Legrand 2005). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass die PIs auch noch Restaktivität besitzen (Opraval 2009).

Der Verlauf eines Patienten, bei dem dies über Jahre funktionierte, ist in Tabelle 9.6 dargestellt. Resistenztests zeigten, dass es zu keinen Veränderungen des MDR-Virus kam. Möglicherweise scheint also bei einigen Patienten mit einer einfachen NRTI-Therapie ein solches „Überwintern“ eine gewisse Zeit möglich zu sein. Die Ursache für dieses Phänomen ist noch unklar, aber möglicherweise sind MDR-Viren nicht ohne weiteres in der Lage, zurückzumutieren. Mit einer alleinigen PI-Therapie scheint das dagegen nicht zu funktionieren – bei 5/5 Patienten, die nur NRTIs abgesetzt hatten, stieg die Viruslast rasch und deutlich (Deeks 2005).

Da die Patientenzahlen sehr klein sind, bleiben Fragen offen. Wie lange und bei welchen Patienten werden diese Strategien funktionieren? Man ist gut beraten, die CD4-Zellen engmaschig zu kontrollieren.

Literatur zu Salvage-Therapien

- Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, et al. Comparative biological and clinical outcomes after a switch from a virologically unsuccessful first protease inhibitor-containing antiretroviral combination to a 3-drug regimen containing efavirenz, nevirapine, or abacavir. *Clin Infect Dis* 2007, 44:120-7.
- Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407.
- Baroncelli S, Villani P, Weimer LE, et al. Raltegravir plasma concentrations in treatment-experienced patients receiving salvage regimens based on raltegravir with and without maraviroc coadministration. *Ann Pharmacother* 2010, 44:838-43.
- Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. *Antivir Ther* 2006; 11: 315-9.
- Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis* 2006; 194: 1309-18.
- Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-state pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 37:1376-1384.
- Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005, 41:236-42.
- Castagna A, Danise A, Galli L, et al. 144-week clinical and immunological outcome of HIV-1-infected subjects receiving lamivudine monotherapy or treatment interruption. Abstract 516, 14th CROI 2007, Los AngelesA. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28962.htm>
- Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006;20:795-803.
- Clark SA, Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW. Reverse transcriptase mutations 118I, 208Y, and 215Y cause HIV-1 hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2006;20:981-4.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. *Lancet* 2007;369:1169-78.
- Clotet B, Capetti A, Soto-Ramirez LE, et al. A randomized, controlled study evaluating an induction treatment strategy in which enfuvirtide was added to an oral, highly active antiretroviral therapy regimen in treatment-experienced patients: the INTENSE study. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62:1374-8.
- Cohen C, Liporace R, dejesus E, et al. Use of twice-daily darunavir as a substitution for dual-boosted PIs in virologically suppressed patients: primary endpoint results of a pilot randomized clinical trial. Abstract PS4/2, 12th EACS 2009, Cologne.
- Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:355-65.

- Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with HIV infection. *J Inf Dis* 2000, 181:946-53.
- Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of Treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2005, 192:1537-44.
- DeJesus E, Cohen C, Elion R, et al. First report of raltegravir (RAL, MK-0158) use after virologic rebound on elvitegravir (EVT, GS 9137). Abstract TUPEB032, 4th IAS 2007, Sydney.
- Eron J, Kumar P, Lazzarin A, et al. DTG in subjects with HIV exhibiting RAL resistance: functional monotherapy results of VIKING study cohort II. Abstract 151LB, 18th CROI 2011, Boston.
- Eron JJ Jr, Bartlett JA, Santana JL, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J AIDS* 2004, 37:1581-1583.
- Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1442-1455.
- Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26. [Epub ahead of print]
- Gathe J, R Diaz R, Fätkenheuer G, et al. Phase 3 trials of vicriviroc in treatment-experienced subjects demonstrate safety but not significantly superior efficacy over potent background regimens alone. Abstract 54LB, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Gianotti N, Tiberi S, Menzo S, et al. HIV-1 replication capacity and genotype changes in patients undergoing treatment interruption or lamivudine monotherapy. *J Med Virol* 2008;80:201-8.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1429-1441
- Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS* 2002, 16:F33-40.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006, 368:466-475.
- Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. *PLoS One* 2011, 6:e14764.
- Imaz A, Llibre JM, Mora M, et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:358-62.
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005, 19:685-694.
- Kashuba AD, Tierney C, Downey GE, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 2005, 19:145-52.
- Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004, 18:217-26.
- Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009, 23:2289-300.
- Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple-dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:813-21.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003, 348:2175-85.
- Landman R, Capitant C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted dual protease inhibitor therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the 2IP ANRS 127 study. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:118-25.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *N Engl J Med* 2003, 349:837-46.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003, 348:2186-95.
- Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004, 364:51-62.
- Legrand FA, Abadi J, Jordan KA, et al. Partial treatment interruption of protease inhibitors augments HIV-specific immune responses in vertically infected pediatric patients. *AIDS* 2005, 19:1575-1585.
- Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008., 9:508-513
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356:135-47.
- Lohse N, Jorgensen LB, Kronborg G, et al. Genotypic drug resistance and long-term mortality in patients with triple-class antiretroviral drug failure. *Antivir Ther* 2007;12:909-17.

- Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining prevalence of HIV-infected individuals at risk of transmitting drug-resistant HIV in Denmark during 1997-2004. *Antivir Ther* 2006;11:591-600.
- Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals. *AIDS* 2005, 19:815-22.
- Lucas GM, Gallant JE, Moore RD. Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing. *AIDS* 2004, 18:1539-48.
- Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.
- Manosuthi W, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, et al. Plasma levels, safety, and 60-week efficacy of a once-daily double-boosted protease inhibitor regimen of atazanavir, saquinavir, and ritonavir. *J AIDS* 2008;47:127-9.
- Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:27-35.
- Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005;191:840-7.
- Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2249-53.
- Napravnik S, Keys JR, Quinlivan EB, Wohl DA, Mikeal OV, Eron JJ Jr. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:825-34.
- Nozza S, Galli L, Bigoloni A, et al. Durability and safety of a novel salvage therapy in R5-tropic HIV-infected patients: maraviroc, raltegravir, etravirine. *J AIDS* 2011, 56:e113-5.
- Nozza S, Galli L, Visco F, et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* 2010, 24:924-8.
- Opravil M, Klimkait T, Louvel S, et al. Prior Therapy Influences the Efficacy of Lamivudine Monotherapy in Patients with Lamivudine-resistant HIV-1 Infection. *J AIDS* 2009, Oct 15. [Epub ahead of print]
- Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *AIDS* 2004, 18:1469-71.
- Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis* 2005, 41:729-37.
- Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug-experienced people with HIV in Europe. *J AIDS* 2012, 59:294-9.
- Ribera E, Lopez RM, Diaz M, et al. Steady-state pharmacokinetics of a double-boosting regimen of saquinavir soft gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:4256-62.
- Riddler SA, Havlir D, Squires KE, et al. Coadministration of indinavir and nelfinavir in HIV type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 3877-3882.
- Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003, 188:977-985.
- Scherrer AU, von Wyl V, Böni J, et al. Viral suppression rates in salvage treatment with raltegravir improved with the administration of genotypic partially active or inactive nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors. *J AIDS* 2011, 57:24-31.
- Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, et al. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004, 18:1781-5.
- Soria A, Danise A, Galli L, et al. Viro-immunological dynamics in HIV-1-infected subjects receiving once-a-week emtricitabine to delay treatment change after failure: a pilot randomised trial. *J Clin Virol* 2010, 47:253-7.
- Staszewski S, Babacan E, Stephan C, et al. The LOPSAQ study: 48 week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing lopinavir/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1024-30.
- Staszewski S, Dauer B, Gute P, et al. The Crixilop Cohort Study: preliminary results from a salvage study of HIV-positive patients treated with indinavir and lopinavir/ritonavir without the addition of reverse transcriptase inhibitors. Abstract H-853, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:339-354.
- Stephan C, Dauer B, Bickel M, et al. Intensification of a failing regimen with zidovudine may cause sustained virologic suppression in the presence of resensitising mutations including K65R. *J Infect* 2010, 61:346-50.
- Ulbricht KU, Behrens GM, Stoll M, et al. A Multicenter, Open Labeled, Randomized, Phase III Study Comparing Lopinavir/Ritonavir Plus Atazanavir to Lopinavir/Ritonavir Plus Zidovudine and Lamivudine in Naive HIV-1-Infected Patients: 48-Week Analysis of the LORAN Trial. *Open AIDS J.* 2011;5:44-50.
- von Hentig N, Muller A, Rottmann C, et al. Pharmacokinetics of saquinavir, atazanavir, and ritonavir in a twice-daily boosted double-protease inhibitor regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1431-9.
- Walmsley S, Leith J, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone and in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of B11182.51. Abstract WeOrB1236, XV IAC 2004; Bangkok, Thailand.
- Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing HAART (Canadian HIV Trials Network Study 164). *J AIDS* 2007;45:418-25.

- Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm>
- Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002, 16:F41-7.
- Winston A, Mallon PW, Satchell C, et al. The safety, efficacy, and pharmacokinetic profile of a switch in ART to saquinavir, ritonavir, and atazanavir alone for 48 weeks and a switch in the saquinavir formulation. *CID* 2007;44:1475-83.
- Wirten M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:1087-90.
- Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: Results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1441-9.
- Youle M, Staszewski S, Clotet B, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 86-96.

6.10. Wann die ART unterbrechen? Eine aktuelle Übersicht zu Therapiepausen

CHRISTIAN HOFFMANN

Therapiepausen sind nicht ungewöhnlich. Sie gehören zur antiretroviralen Therapie, ob man sie als Arzt nun befürwortet oder nicht. In der ART-Collaboration Cohort (25,500 Patienten in Europa und Nordamerika) betrug die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Therapiepause zuletzt etwa 11 % nach drei Jahren ART (Abgrall 2012). Die Wahrscheinlichkeit einer Therapiepause war bei drogenabhängigen Patienten etwa dreifach erhöht. Auch junge Patienten (unter 30 Jahre) brachen die Behandlung häufiger ab. Oft bestehen Adhärenz-Probleme. Das folgende Kapitel gibt eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand zu Therapiepausen bei chronisch infizierten HIV-Patienten.

Viruslast und CD4-Zellen während Therapiepausen

Bei nahezu allen Patienten, die ihre Therapie absetzen, kommt es innerhalb weniger Wochen zu einem Wiederanstieg („Rebound“) der Viruslast – auch wenn sie zuvor mehrere Jahre unter der Nachweisgrenze lag. Meist ist die Viruslast schon nach 10–20 Tagen wieder nachweisbar, die Verdopplungszeit im Blut liegt bei etwa 1,6–2,0 Tagen (Chun 1999, Davey 1999, Harrigan 1999). Da die Viruslast in Kompartimenten wie dem ZNS, aber auch in Sperma und Vaginalflüssigkeit parallel geht (Garcia 1999) und auch innerhalb weniger Wochen sehr schnell im Sperma nachweisbar ist (Ananworanich 2011), sollten die Patienten auf das erhöhte Infektionsrisiko während Therapiepausen hingewiesen werden (Burman 2008). Vereinzelt wurden Infektionen während Therapiepausen beschrieben (Bernasconi 2001). Möglicherweise ist auch das maternofetale Transmissionsrisiko erhöht, auch wenn die ART nur im ersten Trimester unterbrochen wird (Galli 2009).

Häufig ist während einer Pause anfangs sogar ein überschießender Rebound zu beobachten (De Jong 1997), und erst nach Wochen pendelt sich die Viruslast auf dem alten, prätherapeutischen Level ein (Hatano 2000). Das Virus kommt offenbar nicht aus latenten Reservoirien – es müssen andere Zellpopulationen existieren, aus denen so rasch neue Viren produziert werden (Chun 2000, Ho 2000, Imamichi 2001).

Immunologisch können Therapiepausen erhebliche Konsequenzen haben. Oft sacken die CD4-Zellen innerhalb kurzer Zeit wieder auf den alten Stand vor Therapie ab. Das unter antiretroviraler Therapie mühsam gewonnene Terrain wird so rasch wieder verspielt. Der Abfall ist biphasisch und in den ersten Monaten der Pause am stärksten (Fagard 2005, Wit 2005, Skiest 2006). CD4-Verluste von 200 oder 300 Zellen/ μ l innerhalb weniger Wochen sind möglich, allerdings ist die Spannbreite groß. Je höher die CD4-Zellen und je schneller sie unter ART angestiegen sind, desto schneller fallen sie (Tebas 2002). Auch andere Faktoren wie CD4-Nadir, Thymusgröße und Alter spielt eine Rolle. Je niedriger der Nadir, je kleiner der Thymus und je älter der Patient, desto schneller fallen die CD4-Zellen (Maggiolo 2004, Molina 2006, Skiest 2006, Touloumi 2006). Eine Assoziation besteht wohl auch mit der Höhe der proviralen DNA vor Therapieunterbrechung (Piketty 2010).

Der CD4-Zellabfall durch eine Pause wird nicht so schnell wieder aufgeholt. In einer prospektiven Untersuchung sahen wir einen signifikanten Nachteil für Patienten mit Therapiepausen. Nach einem Follow-up von 18 Monaten hatten diese gegenüber gematchten Patienten, die ihre Therapie ohne Unterbrechung fortgeführt hatten, um mehr als 120/ μ l niedrigere CD4-Zellen (Wolf 2005). Dies wurde auch in anderen Studien gesehen (Kaufmann 2011) und war auch in der SMART-Studie zu beobachten (siehe unten).

Die Gefahren: Resistenzen, klinische Probleme, AIDS

Virale Resistenzen sind theoretisch immer dann zu befürchten, wenn eine Replikation bei unzureichenden Wirkstoffspiegeln stattfindet und dadurch resistente Mutanten einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp besitzen. Es gibt deshalb Befürchtungen, dass es sowohl in der Auswaschphase der Medikamente (noch geringe Spiegel im Blut, aber schon steigende Replikation) als auch bei Wiederaufnahme der Therapie (noch Replikation trotz suffizienter Spiegel) zu Resistenzen kommen könnte. Bei einzelnen Pausen scheint die Wahrscheinlichkeit dafür nicht besonders hoch zu sein, wie schon 1999 die kleine französische COMET-Studie zeigte, eine der ersten Untersuchungen zu Therapiepausen (Neumann 1999). Allerdings kann niemand sagen, ob sich während Pausen letztlich nicht doch resistente Isolate herausbilden können, die nur eine gewisse Zeit benötigen, um sich gegen den Wildtyp durchzusetzen. Mathematische Modelle besagen, dass das Risiko zumindest theoretisch nicht gering ist, vor allem wenn die Viruslast auf hohe Werte steigt (Dorman 2000, Bonhoeffer 2000).

Bei wiederholten Pausen ist das Resistenzrisiko höher. In mehreren Studien traten vor allem NNRTI- oder 3TC-Resistenzen auf (Martinez-Picado 2002, Schweighardt 2002, Ruiz 2007). Ein besonders hohes Risiko besteht, wenn die ART zu festen Intervallen ab- und angesetzt wird (siehe unten). In der Tabelle 10.1 ist eine Patientin beschrieben, die bei Wohlbefinden eine Therapiepause machte. Wahrscheinlich kam es durch das mehrfache An- und Absetzen der ART zu Resistenzen.

Tabelle 10.1: Beispiel für Resistenzbildung durch wiederholte Therapiepausen*

Datum	ART / Besonderheit	CD4-Zellen	Viruslast
Jun 97	AZT+3TC+SQV	288	67.000
Okt 99	ART-Stop bei Wohlbefinden	540	< 50
Dez 99	Diagnose Autoimmun-Hyperthyreose	400	63.000
Jan 00	AZT+3TC+NVP (+ Carbimazol)	260	74.000
Feb 00	Diagnose Anämie (Hb 7,3 g/dl)		
	Erneuter ART-Stop	347	1.500
Mär 00	D4T+3TC+NVP (+ Carbimazol)		
Apr 00	Resistenztest: K103N, M184V	360	2.400

* Unter der ersten Pause entwickelte die Patientin eine Autoimmunhyperthyreose, deren Therapie bei Wiederaufnahme der ART zu einer Anämie führte, so dass die ART erneut unterbrochen wurde. Anschließend Nachweis von Resistenzen gegen NNRTIs und 3TC. Autoimmunphänomene wie bei dieser Patientin sind bislang nicht beschrieben worden.

Der Anstieg der Viruslast kann sich klinisch als ein retrovirales Syndrom bemerkbar machen. Die Symptome ähneln der akuten HIV-Infektion mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, allgemeiner Schwäche und Krankheitsgefühl (Colven 2000, Zeller 2001). Auch Thrombozytopenien kommen in bis zu 25 % der Fälle vor, vor allem bei bereits vorher niedrigen Thrombozyten oder entsprechender Anamnese (Ananworanich 2003, Bouldouyre 2009). Das Blutbild sollte deshalb im Auge behalten werden, insbesondere bei Patienten mit einer früheren Thrombozytopenie.

Zu beachten ist schließlich eine Hepatitis B-Koinfektion. Wenn die HBV-wirksame Therapie mit 3TC, FTC oder Tenofovir abgesetzt wird, kann es zu teilweise lebensbedrohlichen HBV-Rebounds mit fulminanter Hepatitis kommen (Sellier 2004, Dore 2010). Man kann nur raten, auf diese Patienten ganz besonders gut aufzupassen und die Leberenzyme anfangs mindestens alle zwei Wochen zu kontrollieren.

Das AIDS-Risiko dürfte bei einzelnen Pausen und nur moderatem Immundefekt gering sein. In der Schweizer Kohorte war das Progressionsrisiko nicht erhöht (Taffe

2002). Wir selbst sahen bei 133 Pausen-Patienten nach 24 Monaten gegenüber 266 gematchten Kontrollen kein erhöhtes AIDS-Risiko (Wolf 2005). Allerdings hatten die Patienten fast durchweg eine gute immunologische Ausgangslage. Bei schwerem Immundefekt steigt das Risiko wahrscheinlich deutlich an (Deeks 2001, Lawrence 2003). Die randomisierte CPRC064-Studie, in der 270 Patienten mit MDR-Viren und meist deutlichem Immundefekt (Median 144 CD4-Zellen/ μ l) vor einem Salvage-Regime entweder eine viermonatige Therapiepause machten oder nicht, wurde sogar wegen eines hohen Progressionsrisikos abgebrochen (Lawrence 2003). Verglichen mit der Kontrollgruppe traten in der Pausengruppe signifikant mehr AIDS-Erkrankungen auf. In einer multivariaten Analyse war die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Pause entscheidend. Je niedriger, desto höher das Risiko. Diese Studie zeigte, dass schwer immunsupprimierte Patienten während mehrmonatiger Pausen gefährdet sind, an AIDS zu erkranken. Neuere Daten aus der SMART-Studie zeigen, dass es bisweilen auch bei höheren CD4-Zellen durch eine Therapiepause zu AIDS kommen kann (siehe unten).

Pausen aus immunologischen Überlegungen: obsolet

Kaum ein HIV-Patient erlangte je eine solche Berühmtheit wie jener akut HIV-infizierte Mann, der vor einigen Jahren in einer Berliner Schwerpunktpraxis bei einer Viruslast von rund 80.000 Kopien/ml eine ART mit DDI, Indinavir und Hydroxyurea begann. Die Viren wurden rasch unter die Nachweisgrenze gedrückt. Nach zwei kurzen Therapiepausen wurde die ART nach 176 Tagen ganz abgebrochen. Erstaunlich: Auch ohne ART blieb die Plasmavirämie bislang – seit nunmehr über fünf Jahren – unter der Nachweisgrenze. Obgleich noch Virus-Spuren im Lymphknoten nachweisbar waren und eine Eradikation somit ausgeschlossen sein dürfte, war das Immunsystem dieses Patienten, der fortan als „The Berlin Patient“ durch die Fachwelt gereicht wurde (Liszewicz 1999), offensichtlich in der Lage, die Infektion dauerhaft zu kontrollieren. Aber weshalb? Lag es am frühen Therapiebeginn, am Hydroxyurea oder gar an den Therapiepausen? Niemand weiß bis heute die Antwort. Hydroxyurea und die Therapiepausen waren es aber wohl nicht (Bloch 2006), eher schon individuelle Wirtsfaktoren, die bislang noch gar nicht untersucht wurden und die den Verlauf – unabhängig von ART, Pausen und Hydroxyurea – günstig beeinflussen dürften.

Während es bei akut infizierten Patienten derzeit noch Versuche gibt, mit Pausen die HIV-spezifische Immunantwort im Sinne einer „endogenen Vakzinierung“ zu verbessern und so den Verlauf günstig zu beeinflussen, sind diese Versuche bei chronisch HIV-infizierten Patienten nicht sinnvoll. Nach viel versprechenden Pilotstudien, in denen sich tatsächlich mit jeder Pause die Zeitspanne bis zum Rebound zu verlängern oder die Geschwindigkeit des Wiederanstiegs zu verlangsamen schien – parallel zu messbar besseren HIV-spezifischen Immunantworten (Ortiz 1999, Haslett 2000, Lori 2000, Garcia 2001) – machte schließlich die Spanisch-Schweizer SSITT-Studie die Probe aufs Exempel: 133 Patienten unternahmen vier zehnwöchige Therapiezyklen mit jeweils acht Wochen ART und zwei Wochen Pause (Oxenius 2002). Anschließend wurde die ART permanent abgebrochen. Als Therapieerfolg galt, wenn nach 52 Wochen die Viruslast ohne ART unter 5.000 Kopien/ml lag. Dies war bei 21/99 Patienten der Fall, unter denen allerdings bei 5 die Viruslast bereits vor ART niedrig gewesen war. Mehr noch: Kein einziger von 32 Patienten mit einer prä-ART-Viruslast von über 60.000 Kopien/ml erreichte anschließend einen Therapieerfolg von unter 5.000 Kopien/ml. Der Setpoint der Viruslast wird also trotz wiederholter STIs nur bei sehr wenigen Patienten (mit meist vorher schon niedriger Viruslast) gesenkt. Eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort bei chro-

nisch Infizierten ist unwahrscheinlich. Therapiepausen aus immunologischen Erwägungen sind daher nicht länger gerechtfertigt.

Darüber hinaus wurde versucht, die Dauer von Therapiepausen mit immunmodulierenden Substanzen wie Hydroxyurea (Foli 2004), Mycophenolat (Garcia 2004), Steroiden (Ulmer 2005) oder Interleukin-2 (Henry 2006, Kilby 2006, Angus 2008) zu verlängern. Diese Ansätze sind jedoch ebenfalls noch experimentell, ihr Benefit scheint zudem fraglich. Es gibt auch Versuche, einen Effekt von therapeutischen Impfungen durch anschließende Therapiepausen nachzuweisen (Harrer 2005, Jacobson 2006, Goujard 2007, Harrer 2008).

Pausen als Strategie bei multiresistenten Viren: obsolet

Bei den meisten Patienten mit MDR-Viren kommt es während einer Therapiepause zu einem Verlust der Resistenzen und zu einem allmählichen Wandel zum Wildtyp-Virus („Shift“). Resistenztests während Therapiepausen sind deswegen oft überflüssig, da die ersten Mutationen schon nach zwei Wochen aus dem Blut verschwinden (Devereux 1999). Bei gering immunsupprimierten Patienten ist der Shift häufiger und schneller, bei fortgeschrittener und lange behandelter Infektion dauert es länger (Miller 2000, Izopet 2000). Mitunter ist auch nach längerer Therapiepause keinerlei Shift zu erkennen (Halfon 2005). Sofern der Shift sichtbar wird, verschwinden zuerst die PI-Mutationen. Länger dauert es bei NNRTI-Mutationen, weil diese die virale Fitness kaum beeinträchtigen (Deeks 2001, Birk 2001). Es ist davon auszugehen, dass der Wildtyp die resistenten Mutanten nur überwuchert. Mit speziellen PCRs konnten geringe Mengen resistenter Viren während Therapiepausen noch nachgewiesen werden (Izopet 2000), und bei Wiederaufnahme der Therapie dominieren die Resistenzen schnell wieder (Delaugerre 2001). Nur vereinzelt gibt es Fälle, in denen Resistenzen „ausgewaschen“ wurden. So wurde ein Patient aus Erlangen (Walter 2002) beschrieben, der trotz intensiver ART keine ausreichende Virussuppression erreichte und daraufhin seine Therapie unterbrach. Während der siebenmonatigen Therapiepause kam es zu einer allmählichen Reversion zum Wildtyp, und nach Wiederaufnahme der ART (die nach den vorangegangenen Resistenztests gar nicht hätte wirken dürfen) zu einer mehrjährigen Virussuppression.

Können Patienten mit multiresistenten Viren den Effekt einer Salvage-Therapie verbessern, wenn sie vorher eine Therapiepause unternehmen? Während zwei frühe Studien einen Vorteil suggerierten (Miller 2000, Katlama 2004), steht mittlerweile eine überwältigende Zahl von Studien dagegen, in denen sich kein virologischer Vorteil und obendrein teilweise sogar ein erhöhtes AIDS-Risiko unter Therapiepausen ergab (Lawrence 2003+2006, Ruiz 2003, Ghosn 2005, Beatty 2006, Benson 2006, Walmsley 2007, Holodny 2011). Kein Zweifel: Angesichts des AIDS-Risikos und des äußerst fraglichen Benefits sind Therapiepausen als Salvage-Strategie nicht gerechtfertigt.

Pausen zur Reduktion von Toxizität: Effekt fraglich

ART hat Nebenwirkungen. Kann man diese durch Therapiepausen einsparen? Obwohl erhöhte Transaminasen oder Lipide relativ schnell nach Absetzen der Therapie sinken können (Hatano 2000, Wolf 2005), ist offen, ob dies das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen relevant zu senken vermag. In der SMART-Studie (siehe unten) war das Risiko kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen während der STIs sogar erhöht, im Gegensatz zu anderen Studien zeigten sich keine relevanten Verbesserungen der Lipide (Lampe 2010). In SMART, aber auch in anderen Studien zeigten sich während der Therapiepausen erhöhte Biomarker für kardiovaskuläre

Ereignisse (Baker 2011, Olmo 2012). Derzeit scheint es daher sehr fraglich, dass sich Therapiepausen günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken – negative Effekte sind wahrscheinlicher.

Was ist mit Lipodystrophie und mitochondrialer Toxizität? In einigen Studien wurde gezeigt, dass sich die mitochondriale DNA unter Therapiepausen regenerieren kann (Cote 2002, Mussini 2005, Kim 2007), allerdings erst nach einigen Monaten. Eine weitere Studie fand dagegen keinen Effekt (Negredo 2006). Ob sich eine klinisch manifeste Lipodystrophie bessert, ist ebenfalls nicht bewiesen. Kurze Therapiepausen blieben ohne Effekte auf morphologische Veränderungen (Hatano 2000). In einer anderen Studie verbesserten sich dagegen funktionelle Parameter des Fettgewebes nach sechs Monaten Therapiepause, auch hier war jedoch makroskopisch kein Benefit erkennbar (Kim 2007). Eine Substudie von SMART (siehe unten), der bislang größten Studie, zeigte jedoch einen moderaten Benefit auf das periphere Fett und auf die Lipide durch CD4-Zellgesteuerte Pausen (Martinez 2010). Eine andere Substudie zeigte, dass die Knochendichte unter kontinuierlicher Therapie etwas mehr abnimmt als unter Therapiepausen – die Zahlen, die auf ein leicht reduziertes Frakturrisiko während der Pausen hinweisen, sind allerdings noch klein (Grund 2009). Fazit: Mag es theoretisch auch begründbar sein, aus Sorge um Langzeittoxizitäten eine Therapiepause zu unternehmen: die aktuelle Datenlage liefert dafür keine überzeugenden Argumente. Sie soll dennoch kurz dargestellt werden. Unterschieden wird dabei zwischen der strukturierten intermittierenden Therapie mit festen Intervallen und zwischen CD4-Zell-gesteuerten Pausen, in denen sich die Dauer der Pause nach der immunologischen Situation richtet.

Strukturierte intermittierende Therapie: in den ersten Tagen und Wochen nach Absetzen der ART ist die Viruslast meistens noch sehr niedrig und das Resistenzrisiko vermutlich gering (Bonhoeffer 2000). Kann man dies nutzen und durch ultrakurze Therapiepausen Medikamente einsparen bzw. Kosten und Langzeittoxizitäten reduzieren? In zwei NIH-Pilotstudien nahmen Patienten ihre ART sieben Tage, um sie dann jeweils für sieben Tage zu pausieren (Dybul 2001+2004). Nach 44–84 Wochen stiegen weder Viruslast, noch provirale DNA. Auch CD4-Zellen und HIV-spezifische Immunantwort blieben unverändert, dagegen sanken die Lipide (Dybul 2001). Einige der Patienten hatten allerdings mehrere Blips. Niemand weiß derzeit, ob dies langfristig nicht doch ein höheres Resistenzrisiko bedeutet. Größere Studien lassen auf sich warten, es ist verdächtig ruhig geworden um diesen Ansatz. Die Patienten der Pilotstudien waren zudem selektioniert, hatten einen guten Immunstatus und eine langjährige Virussuppression. Eine dreiarmlige Studie aus Thailand hat jedenfalls schon negative Erfahrungen mit 7-on-7-off gemacht (Cardiello 2005). Bereits nach kurzer Zeit kam es bei 19 von 36 Patienten zu einem virologischen Therapieversagen. Die Ursache schien vor allem daran zu liegen, dass die Patienten zum großen Teil mit NRTIs vorbehandelt worden waren. Im Klartext: Wenn die NRTIs wackeln, ist eine solche On-off-Strategie sehr problematisch.

ART nur an Werktagen? In der randomisierten FOTO-Studie („Five On, Two Off“) wurden TDF+FTC plus Efavirenz entweder jeden Tag oder nur von Montag bis Freitag eingenommen und am Wochenende pausiert (= 28 % Ersparnis). Die 60 Patienten hatten zuvor mindestens drei Monate eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Nach 48 Wochen war die Viruslast bei einem Patienten angestiegen, und das trotz niedriger Talspiegel (Cohen 2007+2009).

Längere, feste Pausen sind wohl in jedem Fall ungünstig. Sie haben sich als resistenzanfällig erwiesen. In einer randomisierte NIH-Studie kam es im Pausen-Arm (ein Monat Pause, zwei Monate Therapie) signifikant häufiger zu virologischem Therapieversagen und Resistenzen gegen NNRTIs und gegen 3TC, weshalb die Studie vorzei-

tig gestoppt wurde (Dybul 2003). Auch in der SSITT-Studie (zwei Wochen Pause, zwei Monate Therapie) gab es einige Resistenzen (Yerli 2003), ebenso in einer italienischen Studie (Palmisano 2007), allerdings nicht in der französischen WINDOW-Studie (jeweils zwei Monate Pause und Therapie, Charreau 2008). In der afrikanischen DART-Studie war sogar das AIDS-Risiko während fester, dreimonatiger Therapiepausen erhöht (DART 2008).

CD4-gesteuerte Pausen: Von starren Intervallen ist eine CD4-gesteuerte, individualisierte Strategie zu unterscheiden. ART wird bei guten CD4-Zellen unterbrochen, bis ein immunologischer Schwellenwert unterschritten ist und dann wieder begonnen. Viele nicht-randomisierte Studien mit unterschiedlichen Design und Patientenpopulationen kamen zu dem Ergebnis, dass dieser Ansatz sicher ist und ein erheblicher Teil der Medikamente eingespart werden kann (Maggiolo 2004, Skiest 2004, Fernandez 2005, Mussini 2005). Inzwischen gibt es einige randomisierte Studien, in denen CD4-gesteuerten Pausen mit einer kontinuierlich fortgeführten ART verglichen werden (Tabelle 10.2).

Es wird deutlich, dass sich die Ergebnisse zum Teil beachtlich unterscheiden. Während TIBET, Staccato oder ACTG 5170 zu dem Resultat kamen, dass CD4-gesteuerte Pausen zumindest klinisch sicher sind, zogen zwei Studien, nämlich Trivacan und SMART, andere Schlussfolgerungen.

Tabelle 10.2: Randomisierte Studien. Kontinuierliche Therapie versus CD4-gesteuerte Pausen

Studie, Quelle	n	BL-CD4	CD4-Restart	Wesentliche Resultate im Pausen-Arm gegen über kontinuierlicher Therapie
TIBET, Ruiz 2007	201	> 500 > 6 Mo	< 350 oder VL >100.000	Mehr Beschwerden durch ARS, mehr NNRTI-Resistenzen, sonst aber klinisch sicher (kein einziger AIDS-Fall)
SMART, El Sadr 2006	5472	> 350	< 250	Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko niedrig, aber signifikant erhöht! Siehe Tab. 10.3
Trivacan, Danel 2006	326	> 350	< 250	Morbidität signifikant erhöht (verdoppelt), aufgrund invasiver bakterieller Infektionen
Staccato, Ananworanich 2006	430	> 350	< 350	Klinisch sicher (etwas mehr NW im ART-Arm, im Pausen-Arm mehr Candidosen), kein Hinweis für Resistenzen
ACTG 5170, Skiest 2007	167	> 350	< 250	Insgesamt sicher, Risiko nur bei niedrigem CD4-Nadir erhöht
LOTTI, Maggiolo 2009	329	> 700	< 350	Klinisch sicher: mehr Pneumonien, dafür weniger kardiovaskuläre Ereignisse im Pausenarm, kein erhöhtes Resistenzrisiko

ARS = Akutes retrovirales Syndrom. FU = Follow-up. BL = Baseline. NW = Nebenwirkungen.

Insbesondere die Ergebnisse von SMART sorgten für Aufsehen. In dieser größten randomisierten HIV-Studie aller Zeiten waren die Schwellenwerte für die Therapiepause mindestens 350, für Wiederaufnahme 250 CD4-Zellen/ μ l. Die von der Pharmaindustrie unabhängige Studie war – was die Beteiligung angeht – weltweit extrem erfolgreich gewesen. 318 Zentren aus 33 Ländern hatten insgesamt 5.472 der geplanten 6.000 Patienten rekrutiert. Die Baseline-Daten beider Gruppen unterschieden sich angesichts der enormen Patientenzahlen erwartungsgemäß nicht.

Das Data Safety Monitoring Board kam im Januar 2006 zu dem Schluss, dass die Therapiepausen zu einem zu erhöhten Mortalitäts- und Morbiditäts-Risiko führen – in dem Pausenarm wurden während des Follow-Ups von 17 Monaten etwa doppelt so viele AIDS-Erkrankungen beobachtet. Dies galt sowohl für schwere OI als auch für Malignome. Zwar war das Risiko insgesamt niedrig, doch insgesamt wohl so eindeutig erhöht, dass man den weitreichenden Entschluss zum Abbruch fasste.

Tabelle 10.3: Ereignisse in SMART, jeweils auf 100 Patientenjahre (El Sadr 2006)

	Therapiepausen	Kontrolle	Hazard Ratio**
Krankheitsprogression oder Tod	3,7 (120)	1,3 (47)	2,6 (1,9–3,7)*
Tod	1,5 (55)	0,8 (30)	1,8 (1,2–2,9)*
Kardiovaskuläre, renale, hepatische Ereignisse	1,8 (65)	1,1 (39)	1,7 (1,1–2,5)*
Grad IV Toxizität	5,0 (173)	4,2 (148)	1,2 (1,0–1,5)

* Signifikanter Unterschied ** in Klammern jeweils das 95 % Konfidenzintervall

Hinzu kam die überraschende Beobachtung, dass kardiovaskuläre Ereignisse im Pausen-Arm nicht (wie gehofft) seltener, sondern sogar häufiger waren (siehe Tabelle 10.3 und die SMART-Website: <http://www.smart-trial.org/news.htm>).

Auch die Lebensqualität besserte sich nicht unter Therapiepausen – sie verschlechterte sich sogar (Burman 2008). Neuere Untersuchungen zeigten, dass die klinischen und immunologischen Nachteile durch Therapiepausen bestehen bleiben, auch wenn die ART wieder aufgenommen wird (El Sadr 2008).

Es bleiben allerdings auch nach SMART einige Fragen offen. Auffällig war zum Beispiel die hohe Inzidenz klinischer Ereignisse im Vergleich mit Staccato, einer mit 430 Patienten auch nicht eben kleinen Studie. Gemessen an den in SMART beobachteten AIDS/Todesraten hätten in Staccato mindestens 17 Fälle auftreten müssen – stattdessen gab es keinen einzigen.

Auch der Hinweis, wonach das Risiko eines AIDS-definierenden Malignoms während der Therapiepausen signifikant erhöht war (Silverberg 2007), relativiert sich angesichts der Tatsache, dass die Mehrheit der Patienten, die in SMART ein Kaposi-Sarkom oder ein Lymphom entwickelten, bereits in früheren Jahren an diesen AIDS-Erkrankungen gelitten hatten. Warum waren diese Patienten überhaupt in die SMART-Studie aufgenommen worden?

Die meisten Todesfälle in der Pausen-Gruppe waren zudem nicht auf AIDS zurückzuführen (nur 4 gegenüber 3 Fälle in der Kontrollgruppe), sondern auf Krebserkrankungen, die normalerweise nicht mit der HIV-Infektion assoziiert sind (11 versus 5), sowie auf kardiovaskuläre Ereignisse (7 versus 4). Auch Todesfälle mit unklarer Ursache waren in der Pausengruppe häufiger (15 versus 3).

Auch über die vermehrten kardiovaskulären, renalen und hepatischen Ereignisse in der Pausen-Gruppe kann nur spekuliert werden. Wieviele Patienten haben überhaupt eine Pause gemacht, die dies eigentlich nicht hätten tun dürfen? Wieviele Patienten mit chronischer Hepatitis B erlebten während der Pause einen HBV-Rebound, wieviele Patienten mit früherer HIVAN entwickelten renale Probleme, bei wie vielen Patienten wurde während der Pause auch die Begleitmedikation (Statine?) gestoppt, was dann zu einem kardiovaskulären Ereignis führte? Allerdings gibt es inzwischen einige Studien, die zeigten, dass während der Therapiepausen Anstiege bei inflammatorischen oder koagulatorischen Parametern zu beobachten sind (Kuller 2008, Calmy 2009, Baker 2011, Olmo 2012). Auch Cystatin C, ein Maß für die renale Dysfunktion, steigt (Mocroft 2009).

Trotz aller Fragen bleibt das Fazit: Nach SMART ist es schwer, ein vernünftiges Argument für Therapiepausen zu finden. Vor allem der Hinweis, dass durch Therapiepausen die Lebensqualität verbessert wird, zieht nicht mehr. Auch wenn man über die jeweiligen Grenzwerte für Therapiebeginn und -pause diskutieren kann, die möglicherweise etwas zu niedrig angesetzt worden waren – eine zweite SMART-Studie mit anderen Grenzwerten wird es nicht so bald geben.

Patienten sollten deshalb grundsätzlich ermutigt werden, die ART fortzuführen. Angesichts der neuen Substanzklassen ist zudem die Auswahl größer geworden, um auf etwaige Nebenwirkungen reagieren zu können. Wenn der Patient eine Therapiepause dennoch unbedingt wünscht, sollte dieser Wunsch respektiert werden. Die Pause wird meist sowieso gemacht, ob der Arzt nun einverstanden ist oder nicht. Eine überwachte Pause ist besser als eine hinter dem Rücken des Behandlers. Unter Überwachung ist das Risiko klinischer Komplikationen eher gering.

Praktische Hinweise für Therapiepausen

- Wenn die ART keine Probleme macht, gibt es keinen Grund sie abzusetzen!
- Zur Rückbildung von Resistenzen oder aus immunologischen Überlegungen – also unter „strategischen“ Gesichtspunkten – sind Pausen nicht sinnvoll.
- Ein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Lipodystrophie ist nicht bewiesen, nach der SMART-Studie ist er eher fraglich.
- Der Patientenwunsch nach einer Pause sollte respektiert werden. Die Pause wird meist sowieso gemacht, ob der Arzt nun einverstanden ist oder nicht. Eine überwachte Pause ist besser als eine hinter dem Rücken des Behandlers.
- Vorher über klinische (retrovirales Syndrom, AIDS), immunologische (CD4-Abfall) und virologische (Resistenzen) Konsequenzen sprechen.
- Patienten müssen wissen, dass die Infektiösität steigt – auch nach langer Suppression ist die Viruslast nach 4–6 Wochen wieder auf dem alten Level.
- Vorsicht bei HBV-Koinfektion (Gefahr des Wiederaufflammens der Hepatitis)!
- CD4-Zellen (auch prozentual), Viruslast und Blutbild (Thrombozyten!) während der Pausen monatlich kontrollieren.
- Die Resistenzgefahr ist möglicherweise bei NNRTIs höher (robustere Regime wählen und NNRTIs möglichst einige Tage vorher absetzen – HWZ beachten).
- Patienten, die nach heutigen Maßstäben „zu früh“ mit ART begonnen haben, können wahrscheinlich relativ gefahrlos pausieren.
- Während Therapiepausen sind Resistenztests nicht sinnvoll, es wird meist der Wildtyp gemessen.
- Rechtzeitig wieder mit ART anfangen!

Literatur

- Ananworanich J, Kerr SJ, Vernazza P, et al. Genital shedding of HIV after scheduled treatment interruption. *Int J STD AIDS* 2011, 22:61-6.
- Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37:723-5.
- Angus B, Lampe F, Tambussi G, et al. TILT: a randomized controlled trial of interruption of antiretroviral therapy with or without interleukin-2 in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2008;22:737-40.
- Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. *Antivir Ther* 2006; 11: 315-9.
- Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis* 2006, 194: 1309-18.
- Bernasconi E, Vernazza PL, Bernasconi A, Hirschel B. HIV transmission after suspension of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001;27:209.
- Bloch MT, Smith DE, Quan D, et al. The role of hydroxyurea in enhancing the virologic control achieved through structured treatment interruption in primary HIV infection: final results from a randomized clinical trial (Pulse). *J AIDS* 2006; 42: 192-202.

- Bonhoeffer S, Remiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2313-22.
- Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J AIDS* 2009, 52:531-7.
- Burman W, Grund B, Neuhaus J, et al. Episodic antiretroviral therapy increases HIV transmission risk compared with continuous therapy: results of a randomized controlled trial. *J AIDS* 2008, 49:142-50.
- Burman WJ, Grund B, Roediger MP, Friedland G, Darbyshire J, Wu AW. The impact of episodic CD4 cell count-guided antiretroviral therapy on quality of life. *J AIDS* 2008;47:185-93.
- Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009, 23:929-39.
- Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005, 40:594-600.
- Charreau I, Jeanblanc G, Tangre P, et al. Costs of intermittent versus continuous antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection: a substudy of the ANRS 106 Window Trial. *AIDS* 2008, 49:416-21.
- Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401:874-5.
- Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. *Nat Med* 2000, 6:757-761.
- Cohen C, Colson A, Pierone G, et al. The FOTO study: the 48 week extension to assess durability of the strategy of taking efavirenz, tenofovir and emtricitabine five days on, two days off (FOTO) each week in virologically suppressed patients. Abstract MOPEB063, 5th IAS 2009, Cape Town.
- Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, McLaughlin KA, Morse GD. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials* 2007;8:19-23.
- Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133: 430-4.
- Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 346:811-20.
- Danel C, Moh R, Minga A, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1981-9.
- DART. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS* 2008;22:237-47.
- Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. *PNAS* 1999, 96:15109-14.
- De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. *AIDS* 1997, 11:F79-84
- Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001, 344: 472-80.
- Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS* 2001, 15: 2189-91.
- Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999, 13: F123-7.
- Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010, 24:857-65.
- Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J AIDS* 2000, 25: 398-402.
- Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *PNAS* 2001, 98: 15161-6. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161>
- Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous HAART for the treatment of chronic infection with HIV: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* 2003, 188:388-96.
- Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, et al. A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection. *J Infect Dis* 2004, 189:1974-82.
- El-Sadr W et al (SMART Study Group). Re-initiation of ART in the CD4-guided ART interruption group in the SMART study lowers risk of opportunistic disease or death. Abstract 36, 14th CROI 2008, Boston.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-96.
- Fagard C, Bandelier CY, Ananworanich J, et al. Biphase decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. *AIDS* 2005, 19:439-41.
- Fernandez Guerrero ML, Rivas P, et al. Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 41:390-4.
- Foli A, Maserati R, Barasolo G, et al. Strategies to decrease viral load rebound, and prevent loss of CD4 and onset of resistance during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2004, 9:123-32.
- Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2009, 48:1310-7.

- Garcia F, Plana M, Arnedo M, et al. Effect of mycophenolate mofetil on immune response and plasma and lymphatic tissue viral load during and after interruption of HAART for patients with chronic HIV infection: a randomized pilot study. *J AIDS* 2004, 36:823-830.
- Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001, 15: F29-40.
- Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F79-86
- Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2005, 19:1643-7.
- Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009, 23:1519-29.
- Halfon P, Penaranda G, Khiri H, Xerridat B. Long-term persistence of HIV with drug resistance after CD4 cell count-guided structured treatment interruption. *AIDS* 2005, 19:1713-4.
- Harrer E, Bauerle M, Ferstl B, et al. Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. *Antivir Ther* 2005; 10:285-300
- Harrer T, Jaeger H, Helm M, et al. Immunogenicity and efficacy of an MVA-nef vaccine in a randomized controlled phase-II-study in HIV-1-infected patients with CD4 counts >250/ μ l followed by structured treatment interruption. Abstract 716, 15th CROI 2008, Boston
- Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F59-62.
- Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *J Infect Dis* 2000, 181: 1264-72.
- Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000, 14: 1935-42.
- Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS* 2000, 14: 1357-63.
- Henry K, Katzenstein D, Cherng DW, et al. A pilot study evaluating time to CD4 T-cell count <350 cells/mm(3) after treatment interruption following antiretroviral therapy +/- interleukin 2: results of ACTG A5102. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 140-8.
- Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000, 6:736-737.
- Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, et al. Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. *PLoS One* 2011, 6:e14764.
- Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. *J Infect Dis* 2001, 183: 36-50.
- Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. *AIDS* 2000, 14: 2247-55.
- Jacobson JM, Pat Bucy R, Spritzler J, et al. Evidence that intermittent structured treatment interruption, but not immunization with ALVAC-HIV vCP1452, promotes host control of HIV replication: the results of AIDS Clinical Trials Group 5068. *J Infect Dis* 2006; 194: 623-32.
- Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004, 18:217-26.
- Kilby JM, Bucy RP, Mildvan D, et al. A randomized, partially blinded phase 2 trial of antiretroviral therapy, HIV-specific immunizations, and interleukin-2 cycles to promote efficient control of viral replication (ACTG A5024). *JID* 2006; 194:1672-6.
- Kim MJ, Leclercq P, Lanoy E, et al. A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients: the ANRS EP29 Lipostop Study. *Antivir Ther* 2007;12:1273-83.
- Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008, 5:e203.
- Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, et al. Changes in lipids and lipoprotein particle concentrations after interruption of antiretroviral therapy. *J AIDS* 2010, 54:275-84.
- Lawrence J, Hullsiek KH, Thackeray LM, et al. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. *J AIDS* 2006; 43: 169-78.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *NEJM* 2003; 349: 837-46.
- Liszewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999, 340:1683-4.
- Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000, 290:1591-3.
- Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. *AIDS* 2009, 23:799-807. 2008 Dec 24.
- Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004, 18:439-46.
- Martinez E, Visnegarwala F, Grund B, et al. The effects of intermittent, CD4-guided antiretroviral therapy on body composition and metabolic parameters. *AIDS* 2010, 24:353-63.
- Martinez-Picado J, Morales-Lopez K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:895-9.

- Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000, 14: 2857-67
- Mocroft A, Wyatt C, Szczech L, et al. Interruption of antiretroviral therapy is associated with increased plasma cystatin C. *AIDS* 2009, 23:71-82.
- Molina-Pinelo S, Vivancos J, De Felipe B, et al. Thymic volume predicts CD4 T-cell decline in HIV-infected adults under prolonged treatment interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 203-6.
- Mussini C, Bedini A, Borghi V, et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 x 10⁶ cells/l. *AIDS* 2005, 19:287-94.
- Mussini C, Pinti M, Bugarini R, et al. Effect of treatment interruption monitored by CD4 cell count on mitochondrial DNA content in HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 2005, 19:1627-1633.
- Negredo E, Rodriguez-Santiago B, Puig J, et al. Effect of prolonged interruption of ART on mitochondrial toxicity. Abstract 758, 13th CROI 2006, Denver.
- Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 1999, 13: 677-83.
- Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. *J Clin Invest* 1999, 140, R: 13-18.
- Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *PNAS* 2002, 99:13747-52.
- Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, et al. Determinants of virologic and immunologic outcomes in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions: the ISS-PART study. *J AIDS* 2007, 46:39-47.
- Piketys C, Weiss L, Assoumou L, et al. A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. *J Med Virol* 2010, 82:1819-28.
- Ruiz L, Paredes R, Gomez G, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 169-78.
- Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003, 188:977-985.
- Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:2342-2344.
- Sellier P, Clevenbergh P, Mazoner MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis* 2004, 36:533-5.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.
- Skieft DJ, Morrow P, Allen B, et al. It is safe to stop antiretroviral therapy in patients with preantiretroviral CD4 cell counts >250 cells/microL. *J AIDS* 2004, 37:1351-7.
- Skieft DJ, Su Z, Havlir DV, et al. Interruption of antiretroviral treatment in HIV-infected patients with preserved immune function is associated with a low rate of clinical progression: a prospective study by AIDS Clinical Trials Group 5170. *J Infect Dis* 2007;195:1426-36.
- Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002, 16: 747-55.
- Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis* 2002, 186:851-4.
- Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, Stirnadel HA, Walker SA, Porter K. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 554-61.
- Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *AIDS* 2001, 15: 1904-6.
- Ulmer A, Muller M, Bertisch-Mollenhoff B, Frietsch B. Low dose prednisolone reduces CD4+ T cell loss in therapy-naive HIV-patients without antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2005, 10:105-9.
- Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing HAART (Canadian HIV Trials Network Study 164). *J AIDS* 2007;45:418-25.
- Walter H, Low P, Harrer T, et al. No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-Infected Individual. *J AIDS* 2002, 31:137-46.
- Wit FW, Blanckenberg DH, Brinkman K, et al. Safety of long-term interruption of successful antiretroviral therapy: the ATHENA cohort study. *AIDS* 2005, 19:345-8.
- Wolf E, Hoffmann C, Procaccianti M, et al. Long-term consequences of treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. *Eur J Med Res* 2005, 10:56-62.
- Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2003, 8:411-5.
- Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001, 6: 191-3.

6.11. Monitoring der ART

CHRISTIAN HOFFMANN, CHRISTIAN NOAH

Welche Laborparameter sollten routinemäßig kontrolliert werden? Welche Werte sind dabei zu erwarten? Im Folgenden werden Viruslast, CD4-Zellen, Routinechecks und Plasmaspiegel kurz besprochen. Zu Resistenz- und Tropismustests siehe das Kapitel *Resistenzen*. Zur Erstvorstellung, bei der umfangreichere Untersuchungen sinnvoll sind, siehe ebenfalls das entsprechende Kapitel.

Viruslast

Die Viruslast, auch als „Virusload“ oder „Viral load“ bezeichnet, gibt die Viruskonzentration pro Milliliter im Blut an. Neben der CD4-Zellzahl ist die Viruslast zum wichtigsten Surrogatmarker der HIV-Infektion geworden (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004). Sie liefert Hinweise darauf, wie hoch das Risiko einer Krankheitsprogression ist und ob eine antiretrovirale Therapie notwendig ist. Vor allem aber ist sie der entscheidende Wert für die Frage, ob eine Therapie erfolgreich ist. Gemessen wird bei der Viruslastbestimmung die Menge der HIV-RNA (Erbsubstanz des Virus), die direkt mit der Anzahl der Viren korreliert. Sie wird in Viruskopien/ml (andere Bezeichnung: Genomäquivalente) angegeben. Diese ist entweder eine natürliche, ganze Zahl oder eine logarithmische Zahl. Von einer Veränderung um eine oder mehrere „Logstufen“ ist die Rede, wenn die Viruslast um eine oder mehrere Zehnerpotenzen ansteigt oder absinkt.

Kopienzahl	Log ₁₀
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1.000	3,0
10.000	4,0
50.000	4,7
100.000	5,0
1.000.000	6,0

Viele Labore sind dazu übergegangen, beide Werte, also die ganze Zahl und den Logarithmus, anzugeben. Anders als bei der HCV- bzw. HBV-Infektion hat sich die standardisierte Angabe der Viruslast in Internationalen Einheiten/ml (International units/ml) bisher nicht durchgesetzt.

Bewertung

Je höher die Viruslast, desto größer ist das Risiko, dass die CD4-Zellen abfallen und es zu einer Krankheitsprogression bzw. zu AIDS-Erkrankungen kommt (Mellors 1997, Lyles 2000, Phillips 2004). Eine Viruslast von über 100.000 Kopien/ml (gelegentlich auch schon ab über 50.000 Kopien/ml) bzw. 5,0 log wird als hoch eingestuft. Eine Viruslast von unter 10.000 Kopien/ml (gelegentlich auch unter 5.000 Kopien/ml) gilt dagegen als niedrig. Die Grenzen sind dabei jedoch fließend. Sie können nur grobe Richtwerte liefern. Individuell kann sich die Höhe der Plasmavirämie sehr unterschiedlich auf den Immunstatus auswirken. Es gibt Patienten, bei denen die CD4-Zellen auch trotz hoher Viruslast relativ lange stabil bleiben, während bei

anderen Patienten trotz vermeintlich eher niedriger Viruslast ein schneller Abfall zu beobachten ist. Sogar bei so genannten Elite Controllern, jenen Patienten, deren Viruslast auch ohne ART außerordentlich niedrig ist, wird oft ein Abfall der CD4-Zellen beobachtet (Stellbrink 2008). Wahrscheinlich ist die Viruslast bei Frauen etwas niedriger als bei Männern. In einer Metaanalyse lag der Unterschied bei 41 % bzw. 0,23 log (95 % Konfidenzintervall 0,16–0,31 log) (Napravnik 2002). Der Grund ist unklar. Ob sich dieses Phänomen auf die Therapieindikation auswirken soll, wird noch diskutiert.

Die Methoden

Für die Messung der Viruslast stehen drei kommerziell genutzte Methoden zur Verfügung. In Deutschland wird die RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) am häufigsten verwendet. Weniger genutzt werden die b-DNA (Branched DNA) oder NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification).

Die Methoden unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Nachweisgrenzen als auch hinsichtlich des linearen Bereichs, innerhalb dessen eine Messung zuverlässig bzw. reproduzierbar ist. Bei der RT-PCR und der NASBA wird ein kurzer Abschnitt der viralen RNA enzymatisch umgewandelt und vervielfältigt. Nach Bindung von markierten DNA-Fragmenten (Sonden) erfolgt dann die Detektion. Bei der b-DNA ist kein enzymatischer Schritt notwendig – die Detektion geschieht direkt über die Bindung von DNA-Sonden an die virale RNA (siehe Tabelle).

Der Markt der Testsysteme ist derzeit sehr dynamisch. Neue Testsysteme werden verfügbar, vorhandene weiter entwickelt. So bietet Siemens zusätzlich zur b-DNA-Technologie auch eine RT-PCR an. Roche setzt weiterhin auf die RT-PCR, will diese aber durch Anwendung der sogenannten „Dual-Target-Detektion“ sicherer machen. Das bedeutet: Es wird nicht – wie bisher – ein Abschnitt der viralen RNA, sondern gleich zwei Abschnitte vervielfältigt. Versagt die Vervielfältigung in einem Abschnitt infolge der hohen Variabilität des HIV-Genoms (das Ergebnis wäre in diesem Fall falsch negativ), greift die Vervielfältigung im zweiten Abschnitt. Darüber hinaus versuchen neben den etablierten Herstellern auch andere Firmen wie Qiagen Marktanteile zu gewinnen. Wie zuverlässig deren Testsysteme sind, muss die Praxis jedoch erst noch zeigen.

Aktuelle Weiterentwicklungen betreffen auch eine Reduktion der Nachweisgrenze, die beim sensitivsten Test derzeit bei 20 Kopien/ml liegt. Die klinische Relevanz einer Viruslast unterhalb von 50 Kopien/ml ist mangels validierter Daten jedoch fraglich. Zu beachten ist auch, dass eine höhere Sensitivität zu einer Verunsicherung von Patienten und Behandlern bzw. zu häufigeren Kontrolluntersuchungen führen kann. Grundsätzlich ist die Intra-Assay-Varianz der Testsysteme gut, allerdings sollten die messbedingten Schwankungen berücksichtigt werden. So gelten Veränderungen von weniger als 0,5 Logstufen als nicht signifikant. Dies bedeutet, dass ein Rückgang von zum Beispiel 4,3 auf 3,9 log/ml (entspricht ca. 20.000 auf 8.000 Viruskopien/ml) keinen relevanten Abfall der Viruslast anzeigt. Das Gleiche gilt auch für einen Anstieg. Änderungen um fast das Dreifache sind damit nicht relevant! Auf diesen Umstand sollten die Patienten, die sich durch die Bekanntgabe bloßer Zahlen häufig unnötig ängstigen oder euphorisiert werden, hingewiesen werden.

Zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Messmethoden können erhebliche Unterschiede liegen (Coste 1996). Es ist daher oft ungünstig, wenn die Methode gewechselt wird. Die Werte der b-DNA sind oft um den Faktor 2 niedriger als die PCR-Werte. Außerdem werden bestimmte Subtypen durch die Verfahren unterschiedlich gut detektiert (Parekh 1999). Vor allem bei Patienten aus Afrika und Asien mit Non-B-Subtypen sollte man wachsam sein, wenn zum Beispiel eine Viruslast bei Erstbestimmung unverhältnismäßig niedrig erscheint. Hier kann dann ausnahms-

weise der Wechsel der Methode sinnvoll sein. Allerdings sind neuere Versionen durch verbesserte Primer meist in der Lage, auch ungewöhnliche HIV-Subtypen sensitiv zu messen. Zu beachten ist auch, dass alle Messmethoden einen linearen Bereich haben, außerhalb dessen eine genaue Zahlenangabe nicht möglich ist. Es gilt die Regel: eine Methode, ein Labor! Das Labor sollte außerdem Erfahrung haben bzw. eine ausreichend große Zahl von Messungen machen.

Das Plasma für die Viruslastbestimmung sollte innerhalb eines Tages nach der Blutabnahme vom Vollblut getrennt werden. Die Proben sollten also zügig ins Labor gebracht werden. Alternativ kann das Vollblut auch vor Ort zentrifugiert, eingefroren und schließlich gekühlt transportiert werden. Die Viruslastbestimmung ist kontaminationsanfällig: Wenn im Labor weitere Untersuchungen wie z.B. die Bestimmung der CD4-Zellzahl durchgeführt werden, ist es empfehlenswert, für die Analyse der Viruslast grundsätzlich ein separates EDTA-Blutröhrchen einzuschicken. Im Zweifel sollte das kooperierende Labor kontaktiert werden.

Tabelle 11.1: Die wichtigsten Testsysteme zur Viruslastbestimmung im Vergleich

Hersteller	Test	Technologie	Nachweisgrenze (Kopien/ml)	Linearer Messbereich (Kopien/ml)
Roche Diagnostics	COBAS TaqMan HIV-1 Test; v2.0	RT-PCR	20	20 – 10.000.000
Siemens Healthcare Diagnostics	Versant HIV-1 RNA 1.0 Assay (kPCR)	RT-PCR	37	37 – 11.000.000
Abbott Molecular	Abbott RealTime HIV-1	RT-PCR	40	40 – 10.000.000
Siemens Healthcare Diagnostics	Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA)	b-DNA	65	50 – 500.000
Biomérieux	NucliSENS EasyQ HIV v. 2.0	NASBA	250	25 – 7.900.000

Einflussfaktoren

Neben den methodisch bedingten Schwankungen kann eine ganze Reihe von Faktoren die Höhe der Viruslast zusätzlich beeinflussen. Hierzu zählen zum Beispiel Impfungen und interkurrente Infekte. Während manifester opportunistischer Infektionen ist die Viruslast oft besonders hoch. In einer Studie zeigte sich bei aktiver Tuberkulose eine Erhöhung um das 5- bis 160-fache (Goletti 1996). Auch während einer Lues kann die Viruslast zumindest bei Patienten ohne ART deutlich ansteigen, um nach erfolgreicher Lues-Therapie wieder zu sinken (Buchacz 2004, Kofoed 2006, Palacios 2007). In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache für transiente Virämien bei antiretroviral behandelten Patienten (Easterbrook 2002). In diesen Situationen ist die Höhe der Viruslast somit nur eingeschränkt verwertbar.

Nach Impfungen gegen Influenza (O'Brien 1995) oder Pneumokokken (Farber 1996), aber auch bei anderen Vakzinen kann die Viruslast ebenfalls vorübergehend erhöht sein (Kolber 2002). Da der Peak eine bis drei Wochen nach der Impfung liegt, sollten Routine-Viruslastmessungen bis zu vier Wochen nach einer Impfung vermieden werden. Zu beachten ist, dass nicht jeder Anstieg ein virologisches Therapieversagen und Resistenzen anzeigen muss. Vorübergehende, leichte Anstiege der Viruslast im Sinne sogenannter Blips haben meist keine Bedeutung (siehe Kapitel *Therapieziele*). Nicht zuletzt sollte man immer auch an eine mögliche Verwechslung der Proben

denken. Unplausible Werte sollten zuerst mit dem Labor besprochen werden und anschließend, wenn dort keine Ursache sichtbar wird, kontrolliert werden – wo Menschen arbeiten, passieren Fehler. Sollten einmal Zweifel am Ergebnis einer Viruslastbestimmung bestehen, sollte jedes Labor auf Anfrage in der Lage und bereit sein, die Untersuchung zu wiederholen oder einen Teil der Probe an ein kooperierendes Labor zu senden, welches ein anderes Testsystem verwendet.

Viruskinetik unter ART

Die Einführung der Viruslast 1996–1997 hat die HIV-Therapie grundlegend verändert. Seit den bahnbrechenden Arbeiten der Arbeitsgruppe um David Ho weiß man um die hohe Dynamik der HIV-Infektion (Ho 1995, Perelson 1996). Wie dynamisch der Prozess aus Virusproduktion und Elimination ist, lässt sich an der Viruslast unter antiretroviraler Therapie erkennen. Die Konzentration von HIV-1 im Plasma ist nach zwei Wochen meist schon um 99 % reduziert (Perelson 1997). In einer großen Kohorte lagen 84 % der Patienten nach vier Wochen bereits unter 1.000 Kopien/ml. Der Abfall folgt einer biphasischen Kinetik. In der ersten Phase in den ersten drei bis sechs Wochen ist ein rascher Abfall zu beobachten, anschließend sinkt die Viruslast nur noch allmählich (Wu 1999). Je höher die Viruslast zum Therapiebeginn, desto länger dauert es, bis sie unter der Nachweisgrenze ist. In einer Studie lag die Spannweite zwischen 15 Tagen bei einer Baseline-Viruslast von 1.000 gegenüber 113 Tagen bei 1 Million Viruskopien/ml (Rizzardì 2000). Ein typischer Abfall der Viruslast bei anfänglich hoher Viruslast (fast 4 Mio. Kopien/ml) ist in der Abbildung 1 dargestellt. Viele Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob sich ein dauerhafter Therapieerfolg schon früh ablesen lässt (Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001, Thiebaut 2000). In einer Studie an 124 Patienten war ein Abfall um weniger als 0,72 Logstufen nach einer Woche in mehr als 99 % der Patienten prädiktiv für ein virologisches Therapieversagen (Polis 2001). Auch in einer anderen prospektiven Studie ließ sich das virologische Ansprechen nach 48 Wochen schon nach 7 Tagen voraussagen (Haubrich 2011). Praktische Relevanz haben diese Beobachtungen indes eher wenig.

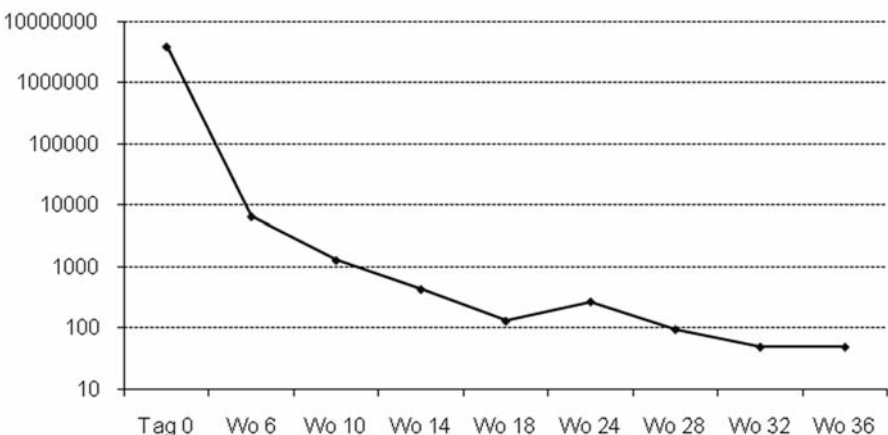


Abbildung 1: Typischer, biphasischer Abfall der Viruslast unter ART. Initial bestand eine hohe Viruslast, und erst zur Woche 32 lag die Viruslast erstmals unter 50 Kopien. Man beachte den kurzfristigen Anstieg zur Woche 24, der möglicherweise auf methodisch bedingte Schwankungen zurückzuführen war. Die ART wurde nicht verändert.

Aus unserer Sicht macht es keinen Sinn, die Viruslast schon nach einer oder zwei Wochen zu messen.

Nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien sollte die Viruslast in den ersten Monaten nach Therapiebeginn im Abstand von vier Wochen gemessen werden, bis sie unter die Nachweisgrenze von 20–50 Kopien/ml gesunken ist. Anschließend reicht eine Messung alle drei bis vier Monate. Eventuell sind auch noch längere Intervalle möglich (Chaiwarith 2010). Bei Wiederaufstieg bzw. nach Therapieumstellung sind natürlich auch kurzfristige Kontrollen notwendig. Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Viruslast mindestens um den Faktor 100 zurückgehen und nach 3–4 Monaten (bei hoher Ausgangsviruslast nach 6 Monaten) unter die Nachweisgrenze sinken.

Die Viruslast kann auch in anderen Körperflüssigkeiten als Blut oder Plasma (zum Beispiel Liquor, Vaginal- oder Spermaflüssigkeit) gemessen werden. Allerdings wurden die verfügbaren Testsysteme für solche Materialien von keinem Hersteller validiert, d.h. die Testsysteme sind dafür nicht zugelassen.

Praktische Tipps im Umgang mit der Viruslast (s. auch Therapieziele)

- Möglichst bei einer Messmethode bleiben
- Möglichst bei einem erfahrenen Labor bleiben, keine „home-brewed Assays“
- Methodisch bedingte Messschwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen und dem Patienten erklären!
- Unter einer neuen ART die Viruslast zunächst alle 4 Wochen messen, bis die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt
- Viruslast dann seltener messen – unter stabiler ART reichen alle 3 Monate
- Ohne ART genügen ebenfalls meistens Messungen alle drei Monate
- Nicht kurz nach Impfungen oder bei interkurrenten Infekten messen
- Unplausible Werte nach 2–4 Wochen kontrollieren, an die Subtypen-Unterschiede denken (hier kann ein Wechsel der Methode sinnvoll sein)

CD4-Zellen

CD4-Zellen sind T-Lymphozyten, die den Oberflächenrezeptor CD4 besitzen (siehe Grundlagen). Diese Lymphozyten-Subpopulation wird auch als „Helfer-Zellen“, mitunter auch als T-Helfer-Zellen bezeichnet. Die Messung der CD4-Zellen ist neben der Viruslast der weitaus wichtigste Surrogatmarker in der HIV-Medizin. Sie erlaubt sehr zuverlässig eine Einschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken. Einen HIV-Patienten ohne CD4-Zellzahlen in den letzten sechs Monaten „darf es nicht geben“! Als grobe Richtwerte gelten zwei Werte: Oberhalb von 400–500 CD4-Zellen/ μ l sind schwere AIDS-Erkrankungen selten. Unterhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l steigt mit zunehmender Dauer der Immunsuppression das Risiko für AIDS-Erkrankungen deutlich an. Die meisten AIDS-Erkrankungen treten allerdings erst unter 100 CD4-Zellen/ μ l auf.

Bei der Bestimmung der CD4-Zellen (meist mittels Flowzytometrie) sind einige Dinge zu beachten. So sollte das Blut relativ frisch abgenommen und nicht älter als 18 Stunden sein. Je nach Labor liegen die Untergrenzen der Normalwerte zwischen 400 und 500 Zellen/ μ l. Wie bei der Viruslast gilt auch bei den CD4-Zellen: Man sollte immer bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben. Je höher die Werte, desto größer sind die Schwankungen. Abweichungen von 50–100 CD4-Zellen/ μ l sind ohne weiteres möglich. In einer Studie lagen die 95 % Konfidenzintervalle bei einem echten Wert von 500/ μ l zwischen 297 und 841/ μ l. Bei 200 CD4-Zellen/ μ l lag das 95 % Konfidenzintervall zwischen 118 und 337/ μ l (Hoover 1993).

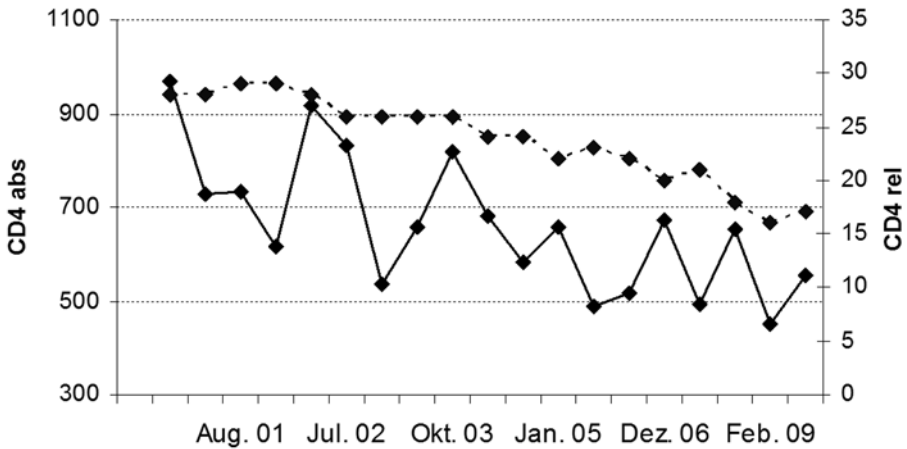


Abbildung 2: Langsamer Abfall der absoluten und relativen (gestrichelt) CD4-Zellen über fast zehn Jahre hinweg bei einem unbehandelten Patienten. Man beachte die Schwankungen bei den absoluten Zahlen.

Die Messung der CD4-Zellen sollten bei unplausiblen Werten wiederholt werden. Sofern die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, braucht man sich auch von größeren Abfällen der CD4-Zellen nicht irritieren zu lassen. Hier bietet sich meist auch ein Blick auf die relativen Werte (CD4-Prozente) sowie die CD4/CD8-ratio (Verhältnis von CD4-Zellen zu CD8-Zellen) an, die meist robuster bzw. weniger störanfällig sind. Als grober Anhaltspunkt kann gelten: Bei über 500 CD4-Zellen/ μl sind relative Werte über 29 % zu erwarten, bei unter 200 CD4-Zellen/ μl unter 14 %. Auch die Normalwerte für relative Werte und die Ratio sind je nach Labor unterschiedlich definiert. Wenn erhebliche Diskrepanzen zwischen absoluten und relativen CD4-Zellen bestehen, sollte man mit Therapieentscheidungen vorsichtig sein – lieber einmal mehr kontrollieren! Auch sollte das übrige Differentialblutbild genau analysiert werden: Liegt eine Leukopenie oder eine Leukozytose vor?

Behandler vergessen heute oft, dass die Mitteilung der CD4-Zellen für viele Patienten noch immer von existentieller Bedeutung ist. Der Gang zum Arzt und das Gespräch über die Werte wird von vielen Patienten als sehr belastend („schlimmer als Zeugnisse“) empfunden. Die unreflektierte Mitteilung vermeintlich schlechter Werte kann zu einer reaktiven Depression führen. Es ist daher sehr wichtig, den Patienten über die physiologischen und methodenbedingten Schwankungen zu informieren. Ein Abfall von 1.200 auf 900 Zellen/ μl ist meist ohne Bedeutung! Für viele Patienten ist die Mitteilung solcher Werte dagegen eine Katastrophe. Auch bei „Ausreißern“ nach oben sollte auf die Euphoriebremse getreten werden. Man spart so langfristig nicht nur Zeit bzw. Diskussionen – den Patienten erspart es ein Wechselbad der Gefühle. Die Mitteilung von Werten durch nichtärztliches Personal (ohne fundierte HIV-Kenntnisse) halten wir grundsätzlich für problematisch.

Sind erst einmal Normwerte und eine ausreichende Virussuppression erreicht, reichen unserer Meinung nach auch halbjährliche Bestimmungen aus. Die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellen dann auf Bereiche unter 350/ μl sinken, ist extrem gering (Phillips 2003). Die Patienten, die dennoch eine häufigere Kontrolle des Immunstatus wünschen, kann man meist mit dem Hinweis beruhigen, dass mit den CD4-Zellen nichts Schlechtes passieren kann, solange HIV unterdrückt bleibt.

Einflussfaktoren

Neben den laborbedingten Schwankungen gibt es eine Reihe weiterer Einflussfaktoren. Dazu zählen interkurrente Infekte, Leukopenien unterschiedlicher Genese und Steroide bzw. jegliche immunsuppressive Therapie. Während opportunistischer Infektionen, aber auch während einer Lues sind die CD4-Zellen erniedrigt (Kofoid 2006, Palacios 2007). Auch extreme Anstrengungen (Marathon-Lauf!), chirurgische Eingriffe oder eine Schwangerschaft führen vorübergehend zu niedrigeren Werten. Sogar die Tageszeit kann eine Rolle spielen. Seit langem weiß man, dass die CD4-Zellen mittags niedrig, abends gegen 20 Uhr am höchsten sind (Malone 1990). Psychischer Stress spielt, wie von vielen Patienten oft angenommen, dagegen kaum oder allenfalls eine geringe Rolle.

Kinetik der CD4-Zellen unter ART

Der Anstieg der CD4-Zellen verläuft biphasisch (Renaud 1999, Le Moing 2002): nach einem raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten ist der CD4-Zellgewinn anschließend geringer. In einer Untersuchung an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen während der ersten 3 Monate monatlich um 21/ μ l. In den folgenden 21 Monaten waren es nur noch 5,5 CD4-Zellen/ μ l pro Monat (Le Moing 2002). Der anfänglich rasche Anstieg der CD4-Zellen wird möglicherweise durch eine Umverteilung verursacht. Ihm schließt sich eine Neuproduktion naiver T-Zellen an (Pakker 1998). Eventuell spielt anfangs auch eine verminderte Apoptose eine Rolle (Roger 2002).

Ob sich das Immunsystem auch nach langer Zeit der Viruslastsuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob möglicherweise nach drei oder vier Jahren ein Plateau erreicht wird, über das hinaus es keinen weiteren Anstieg gibt, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Viard 2004). Viele Faktoren beeinflussen das Ausmaß der Immunrestitution. Wichtig ist der Grad der Virussuppression – je niedriger die Viruslast, desto besser ist der Effekt (Le Moing 2002). Auch ist der absolute Anstieg umso höher, je höher die CD4-Zellen zu ART-Beginn sind (Kaufmann 2000). Auch die bei Therapiebeginn noch vorhandenen naiven T-Zellen bestimmen die langfristige Immunrestitution mit (Notermans 1999).

Wichtig ist außerdem das Lebensalter (Grabar 2004). Je größer der Thymus und je aktiver die Thymopoese, desto deutlicher ist der Anstieg (Kolte 2002) – aufgrund der häufig im Alter beobachteten Thymusdegeneration steigen die CD4-Zellen bei älteren Menschen nicht so wie bei jüngeren Patienten (Viard 2001). Allerdings haben wir auch schon 20jährige Patienten mit einer sehr schlechten CD4-Zell-Restauration gesehen – und umgekehrt 60jährige Patienten mit sehr guten, überdurchschnittlichen CD4-Zellanstiegen. Die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ist individuell sehr unterschiedlich, und bis heute gibt es keine Methode, diese Kapazität verlässlich vorherzusagen.

Wahrscheinlich gibt es antiretrovirale Therapien wie zum Beispiel DDI+Tenofovir, bei denen die Immunrestitution weniger gut ist als bei anderen. Ob letztere besonders gut ist unter CCR5-Antagonisten, wird derzeit in einigen Studien geklärt. Auch immunsuppressive Begleitmedikationen müssen beachtet werden, sie können die Immunrestitution beeinträchtigen (siehe das Kapitel *Therapieprinzipien*).

Praktische Hinweise zum Umgang mit CD4-Zellen

- Wie bei der Viruslast gilt: bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben.
- Je höher die Werte, desto größer die Schwankungen (viele Einflussfaktoren) – immer die relativen Werte und CD4/CD8-ratio mit Vorbefunden vergleichen!
- Sich (und die Patienten) nicht durch vermeintliche Abfälle verrückt machen lassen – bei suffizienter Virussuppression kann der Abfall nicht HIV-bedingt sein! Nerven behalten! Nur sehr unplausible Werte sollten wiederholt werden.
- Wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze ist, reichen dreimonatliche Bestimmungen der CD4-Zellen.
- Bei guter Virussuppression und normalen CD4-Zellen kann man die CD4-Zellen (nicht die Viruslast!) auch seltener kontrollieren.
- CD4-Werte und Viruslast sollten mit dem Arzt besprochen werden. Patienten mit den Werten nicht alleine lassen.

Über die CD4-Zellen hinaus gibt es weiterführende Untersuchungen, mit denen die qualitative bzw. funktionelle Kapazität des Immunsystems gegenüber spezifischen Antigenen detaillierter getestet wird (Telenti 2002). Diese meist recht aufwendigen Methoden sind jedoch in der Routine-Diagnostik derzeit nicht notwendig, ihr Nutzen fraglich. Sie könnten allerdings eines Tages helfen, den individuellen Zustand des Immunsystems besser zu beschreiben und jene (wenigen) Patienten identifizieren, die bei vermeintlich guten CD4-Zellen gefährdet sind, an opportunistischen Infektionen zu erkranken.

Routine-Checks – was sonst kontrollieren?

Neben CD4-Zellen und Viruslast sind noch weitere Werte zu kontrollieren. Die folgenden Empfehlungen gelten für den klinisch beschwerdefreien Patienten mit Normwerten im Routine-Labor, der entweder unter einer seit mehreren Monaten stabilen Therapie steht oder keine ART einnimmt. Wenn eine Therapie begonnen bzw. umgestellt wird oder Beschwerden bestehen, sind selbstverständlich häufigere und, je nach Problem, weitere Untersuchungen erforderlich. Bei Patienten mit Normwerten im Routinelabor können im weiteren Verlauf die Intervalle möglicherweise auch noch deutlich länger gefasst werden. Nach den ersten Monaten ART ist die Wahrscheinlichkeit neuer Laborabnormalitäten sehr niedrig (Taiwo 2012).

Tabelle 11.2: Jährliches Minimalprogramm bei stabilen Werten und Beschwerdefreiheit

	Unter ART, pro Jahr	Untherapiert, pro Jahr
Blutbild, LDH, GPT, Krea, Bili, Lipase, γ GT, Glukose	4 x	2–4 x
Viruslast	4 x	2–4 x
CD4-Zellen	2–4 x	2–4 x
Lipide	1–2 x	1 x
Körperliche Untersuchung, Urinstatus	2–4 x	1–2 x
Gynäkologische Untersuchung	1 x	1 x
Funduskopie bei CD4-Zellen < 200/ μ l	1–2 x	4 x

Eine körperliche Untersuchung sollte regelmäßig stattfinden. Nicht selten fallen erst anlässlich solcher Untersuchungen wichtige Befunde wie zum Beispiel Kaposi-Läsionen, Condylome oder Mykosen (Soor!) auf. Je niedriger die CD4-Zellen liegen, desto häufiger sollten die Patienten körperlich untersucht werden.

Bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l empfehlen wir vierteljährlich Funduskopien zum Ausschluss einer CMV-Retinitis. Wünschenswert ist die Zusammenarbeit mit erfahrenen Ophthalmologen. Je besser die CD4-Zellen, desto seltener sind Funduskopien notwendig, bei normalen CD4-Zellen kann unserer Meinung nach darauf verzichtet werden. Empfohlen werden dagegen – CD4-Zell-unabhängig – regelmäßige gynäkologische Untersuchungen mit PAP-Abstrichen. Auch rektale Untersuchungen (inklusive Proktoskopien) werden von vielen Experten empfohlen, um Präkanzerosen und Analkarzinome rechtzeitig zu entdecken. Solche Empfehlungen werden allerdings sehr unterschiedlich umgesetzt.

Aus unserer Sicht (die vermutlich einigen Vorsorge-Befürwortern zuwiderläuft), sind routinemäßige Röntgenbilder, Sonografien (Ausnahme: Patienten mit chronischen Hepatitiden, da hier ein hepatozelluläres Karzinom nicht selten ist!), Serologien oder Laktatmessungen ohne besonderen Anlass nicht erforderlich. Gerade bei noch gutem Immunstatus kann man die Patienten auch einmal in Ruhe lassen.

Ein jährliches EKG ist aus unserer Sicht nur bei besonderem Risikoprofil angezeigt (siehe dazu auch *HIV und Herzerkrankungen*). Einen Tuberkulin-Test (einmal jährlich Hauttest nach Mendel-Mantoux mit 5 IE) wiederholen wir nur, wenn er initial negativ war. Wichtig ist, dass die bei HIV-negativen Personen allgemein empfohlenen Untersuchungen zur Früherkennung nicht vergessen werden. Dazu zählt zum Beispiel die Früherkennung auf Darmkrebs (ab 55 Jahren eine Coloskopie).

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Bei vielen antiretroviralen Substanzen können die Plasmaspiegel aus diversen Gründen (Compliance, Metabolismus, Absorption) erheblich schwanken. Die Messung der Medikamentenkonzentration in Serum oder Plasma wird auch als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet. Ausreichende Plasmaspiegel sind für den virologischen Therapieerfolg wichtig (Acosta 2000). In der VIRADAPT-Studie war eine ausreichende PI-Konzentration sogar noch wichtiger als die Kenntnis von Resistenzmutationen (Durant 2000). Auch bei NNRTIs sind ausreichende Plasmaspiegel wichtig (Marzolini 2001, Veldkamp 2001). Diese Daten stammen allerdings aus den frühen Jahren der ART.

Ob ein TDM mit anschließenden Dosisanpassungen auch heute das virologische Ansprechen verbessert, ist jedoch nicht eindeutig bewiesen (Kredo 2009). Kontrollierte Studien dazu gibt es nur wenige. Eine randomisierte Studie zeigte keinen Benefit bei 183 Patient mit Therapieversagen, die auf einen neuen PI wechselten und anschliessend, bei zu niedrigen Spiegel, die Dosis des PIs anpassten oder nicht. Nach 48 Wochen war der Anteil der Patienten unter der Nachweisgrenze durch TDM nicht erhöht. Ein positiver Trend auf die Viruslast beschränkte sich auf die kleine Subgruppe der Patienten, in denen nur eine partielle PI-Wirkung bestand (Albrecht 2011). Auch eine weitere randomisierte Studie fand keine positiven Effekt auf die Virussuppression (Best 2007). Der Nutzen eines TDM bleibt deshalb insgesamt fraglich, die Methode experimentell (Review: Liu 2010).

Auf der anderen Seite korrelieren sehr hohe Spiegel auch mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen. So waren Nierenprobleme unter Indinavir (Dieleman 1999), gastrointestinale Störungen unter Ritonavir (Gatti 1999), Hepatotoxizität unter Nevirapin (Gonzalez 2002) oder ZNS-Probleme unter Efavirenz (Marzolini 2001) mit sehr hohen Plasmaspiegeln assoziiert. TDM wird daher ein Hilfsmittel der Therapieüberwachung bleiben: nicht jede Interaktion zwischen antiretroviralen Substanzen untereinander und mit eventuellen Begleitmedikationen ist untersucht worden. Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen kann in folgenden Situationen eine Messung von Plasmaspiegeln der NNRTIs bzw. PIs sinnvoll sein:

- Multimedikation, komplexe Booster-Therapien
- erheblich über- bzw. untergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD: Resistenz)
- Fehlerhafte Medikamenteneinnahme, ungenügende Adhärenz
- intestinale Resorptionsstörungen, Leberfunktionsstörungen
- ART bei Kindern, in der Schwangerschaft
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen)

Gleichwohl gibt es eine Reihe von Problemen, die den breiten Einsatz des TDM noch limitieren. So macht die Messung von NRTIs wenig Sinn, da sie erst intrazellulär in ihre aktiven Metabolite umgewandelt werden. Die intrazelluläre Messung befindet sich noch in der Erprobung. Auch für neue Substanzen wie T-20, Raltegravir oder Maraviroc fehlen bislang noch valide Daten.

Man misst daher derzeit mit den NNRTIs oder PIs oft nur eine Substanz in einer (versagenden) Kombination. Unterschiedlich resistente Virusstämme mit unterschiedlichen Hemmkonzentrationen, variable Proteinbindungen der Substanzen, zeitliche Variabilität der Spiegel, aber auch methodische Probleme mit den Assays sind weitere Probleme. Hinzu kommt das Fehlen klar definierter Grenzwerte. Es bleiben somit nicht unerhebliche Unsicherheiten bei der Beurteilung der Plasmaspiegel. Bis randomisierte Studien vorliegen, die den klinischen Wert des TDM wirklich beweisen, sollte die Messung bzw. die Interpretation der Ergebnisse spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Für den Zeitpunkt der Plasmaspiegelmessung ist es wichtig, sich vorher klar zu machen, was man eigentlich mit dem TDM wissen will. Geht es um die mangelnde Effektivität der ART, sind Talspiegel entscheidend, also jene Spiegel, die unmittelbar vor der nächsten Einnahme gemessen werden. Geht es um Toxizität, sollten die Spiegel eher eine bis drei Stunden nach der Einnahme gemessen werden, um die maximalen Konzentrationen zu erfassen.

Literatur

- Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S151-9.
- Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. *HIV Clin Trials* 2011, 12:201-14.
- Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naïve and -experienced HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007;46:433-42.
- Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004, 18:2075-2079.
- Chaiwarith R, Preparattananan J, Salee P, et al. Frequency of HIV-RNA Monitoring: impact on outcome of antiretroviral therapy. Abstract 500, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view. *Curr HIV Res* 2004, 2:309-21.
- Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *J Med Virol* 1996, 50:293-302.
- Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-64.
- Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13:473-8.
- Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000, 14:1333-9.
- Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral sup-pression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7.
- Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1996, 335:817; discussion 818-9.
- Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999, 13:2083-9.

- Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 226-31..
- Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8.
- Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
- Haubrich RH, Riddler SA, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:2269-78.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6.
- Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:537-9.
- Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 929-38.
- Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 959-69.
- Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 466-72.
- Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis* 2006;33:143-8.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42.
- Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. *J Infect Dis* 2002, 185:1578-85.
- Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 8;(3):CD007268.
- Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80.
- Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001, 15: 47-54.
- Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010, 9:743-58.
- Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880.
- Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25:36-43.
- Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990, 3:144-51.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5.
- Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997, 126:946-954.
- Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:11-9.
- Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999, 180: 1050-6.
- O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86:1082-9.
- Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-14.
- Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:356-9.
- Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:133-42.
- Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.
- Phillips A. CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8.
- Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-5.

- Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001, 358: 1760-5
- Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76.
- Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000, 105:777-782.
- Roger PM, Breitmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. *J Infect Dis* 2002, 185: 463-70.
- Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004, 190:1860-8.
- Smith CJ, Staszewski S, Sabin CA, et al. Use of viral load measured after 4 weeks of highly active antiretroviral therapy to predict virologic outcome at 24 weeks for HIV-1-positive individuals. *J AIDS* 2004, 37:1155-1159.
- Stellbrink HJ, Schewe CK, Hoffmann C, Wolf E. Is there a harmless level of plasma viremia in untreated HIV infection? CD4+ T cells in the long-term follow-up of elite controllers and controls. Abstract 351, 14th CROI 2008, Boston
- Taiwo B, Yanik E, Napravnik S, et al. Laboratory Abnormalities Following Initiation of Modern ART in the US, 2000–2010 among the CNICS Cohort. Abstract 633, 19th CROI 2012, Seattle.
- Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:137-43.
- Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14: 971-8.
- Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15: 1089-95.
- Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004, 18:45-9.
- Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4.
- Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2000, 31:798-802.
- Wu H, Kuritzkes DR, McClermon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999, 179: 799-807.

6.12. Prävention der HIV-Infektion

CHRISTIAN HOFFMANN

Gut 30 Jahre nach der Erstbeschreibung von AIDS liegt eine prophylaktische Impfung in weiter Ferne. Erst 2007 wurden zwei mit großen Erwartungen gestartete Impfstudien vorzeitig beendet. Nur wenige große Trials laufen noch. Es scheint sicher: Eine Impfung, die die HIV-Infektion wirksam verhindert, ist in den nächsten zehn Jahren nicht zu erwarten. Daran wird auch der überraschende, wenngleich moderate Erfolg der RV144-Impfstudie nichts ändern (Rerks-Ngarm 2009, siehe auch das Kapitel *Präventive Impfung*).

Nach Meinung vieler Experten gibt es derzeit keinen einzigen, wirklichen Erfolg versprechenden Vakzine-Kandidaten. Selbst HIV-infizierte Patienten, deren Immunsysteme eigentlich eine protektive Immunantwort zeigen müssten, stecken sich mit neuen Viren an, Superinfektionen sind wahrscheinlich viel häufiger als gedacht (Redd 2012, Ronen 2012). Möglicherweise wird eine Impfung nie kommen. Sie gebetsmühlenartig zu fordern oder gar Zeitpläne aufzustellen, führt jedenfalls nicht weiter. Dies gelte auch für große Impfstudien, wie sie in der Vergangenheit gemacht worden wären. Diese wären sogar kontraproduktiv und würden potentielle Geldgeber sowie die Community ermüden.

Aus diesen Gründen wird die Prävention auch in den kommenden Jahren das zentrale Instrument bleiben, um die HIV-Epidemie einzudämmen. Es ist allerdings festzuhalten, dass die bisherigen Präventionsstrategien, die sich auf die ABC-Regeln (abstinence, be faithful, condom use) fokussieren, stetig an ihre Grenzen stoßen: Im Jahr 2010 gab es laut UNAIDS weltweit etwa 2,7 Millionen Neuinfektionen. Aus nahezu jeder größeren Stadt in den USA oder Europa werden Syphilis-Endemien unter HIV-Infizierten gemeldet. In Deutschland ist die Zahl der Neuinfektionen in den letzten Jahren nicht wesentlich gesunken. Mit Werbespots oder Aufklärungsbroschüren kommt man allein nicht weiter. Gerade die Hochrisiko-Gruppen werden nicht erreicht. Prävention bleibt ein mühsames Geschäft. Erfolge sind oft nicht direkt sichtbar, Geld verdienen lässt sich auch nicht, und das menschliche Sexualverhalten ist nicht so ohne weiteres modifizierbar.

Die Präventionsmedizin geht bei der HIV-Infektion längst neue, mitunter auch ungewöhnliche Wege, um die entscheidenden Zielgruppen besser zu erreichen. Begriffe wie Serosorting, Seropositioning, Dipping oder Strategic Positioning (eine Übersicht: http://www.aids.ch/d/information/pdf/SAN_2_08_D.pdf) machen deutlich, dass man gelernt hat, sich der Realität zu stellen: dass Menschen Sex haben und vielen die ABC-Regel herzlich egal ist. Zum Serosorting, also der bewussten Auswahl des Sexualpartners nach dessen HIV-Serostatus, gibt es bereits Studien, die auf einen präventiven Effekt hinweisen (Morin 2008).

Im Folgenden sollen vor allem die medizinischen Präventionsstrategien diskutiert werden. Hier hat es in 2010 hinsichtlich der PrEP und der Mikrobizide bahnbrechende neue Erkenntnisse gegeben, in 2011 ist der (lange schon vermutete) protektive Effekt der ART erstmals klar und deutlich zutage getreten. Diese Erkenntnisse werden die HIV-Prävention nachhaltig verändern.

ART und Prävention

Kaum etwas hat in der HIV-Medizin in den letzten Jahren ein solches Echo gefunden wie die Ergebnisse der HTPN 052-Studie. Spontane, stehende Ovationen wie anlässlich der ersten Vorstellung bei der Internationalen AIDS-Konferenz in Rom im Juli 2011 gibt es in der Wissenschaft jedenfalls nicht oft. Ein hochseriöses Journal

wie SCIENCE erkor die Daten zum „Durchbruch des Jahres 2011“, ein Magazin wie „The Economist“ schrieb gar vom „Ende von AIDS“. Was war geschehen? Im Sommer des Jahres waren die Daten einer Studie veröffentlicht worden, in der der protektive Effekt einer ART untersucht worden war (Cohen 2011). HTPN-052 war eine Studie an insgesamt 1.763 HIV-diskordanten Paaren in den USA, Indien, Brasilien, Thailand und 5 afrikanischen Ländern. Die HIV-infizierten Partner mussten antiretroviral unbehandelt sein und CD4-Zellen zwischen 350 und 550/µl haben. Rund 97 % der Paare waren heterosexuell, der Anteil der Männer lag bei 50 %, die meisten Teilnehmer waren zwischen 26 und 40 Jahre alt. Alle Paare wurden intensiv aufgeklärt, der Kondomgebrauch betont. Die infizierten Partner wurden dann randomisiert, entweder sofort oder erst bei Absinken der CD4-Zellen unter 250/µl oder dem Auftreten von AIDS mit ART zu beginnen. Als primärer Endpunkt wurden Neuinfektionen der negativen Partner definiert, die eindeutig auf den infizierten Partner zurückgingen („linked infections“). Bis zu einer Zwischenauswertung im Februar 2011 nach einem medianen Follow-up von 1,7 Jahren wurden insgesamt 39 Infektionen beobachtet, 28 davon konnten als „linked“ identifiziert werden. Dabei zeigten sich dramatische Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen: Nur eine einzige dieser Infektionen trat in der Gruppe auf, in dem die infizierten Partner eine sofortige ART erhalten hatten. Nachuntersuchungen erhaben, dass diese Infektion wahrscheinlich schon vor oder unmittelbar nach ART-Beginn des infizierten Partners aufgetreten war. Selbst wenn dieser Fall gewertet wurde, ergab sich insgesamt ein 96 %iger Schutz durch die ART. Im Vergleich zu allen anderen, jemals untersuchten Präventionsmaßnahmen, gleich ob PrEP oder Impfung, war das unerreicht (Karim 2011).

Dass antiretrovirale Therapien einen wichtigen Beitrag zur Prävention leisten, vielleicht sogar den wichtigsten, war allerdings schon lange bekannt. Dazu ein paar Studien:

- Bei 415 HIV-diskordanten Paaren in Uganda, in der über 30 Monate lang 90 Neuinfektionen diagnostiziert wurden, gab es keine einzige Infektion durch infizierte Partner mit einer Viruslast unterhalb von 1.500 Kopien/ml. Mit jeder Logstufe erhöhte sich das Infektionsrisiko um den Faktor 2,45 (Quinn 2000).
- In einer thailändischen Studie an 493 diskordanten Paaren lag der Faktor bei 1,81. Es wurde keine einzige Infektion unterhalb von 1.094 Kopien/ml beobachtet (Tovanabutra 2002).
- In einer Studie aus Spanien an 393 heterosexuellen, HIV-diskordanten Paaren kam es 1991–2003 zu einer Transmissionsrate von 8,6 %. Ständen die infizierten Partner unter ART, wurde keine Infektion beobachtet (Castilla 2005).
- Unter 534 MSM in San Francisco sank die Infektiosität, gemessen an der Transmissionswahrscheinlichkeit pro Partnerschaft, zwischen 1994 und 1998 um ca. 60 % (Porco 2004). Die HIV-Inzidenz sank dabei trotz einer berichteten höheren Zahl von Partnern und Risikokontakten und obwohl längst nicht alle HIV-infizierten Männer antiretroviral therapiert worden waren.
- In einer spanischen Studie kam es bei 62 HIV-diskordanten Paaren (22 HIV-infizierte Frauen, 40 HIV-infizierte Männer, alle antiretroviral behandelt) auf natürlichem Wege zu 76 Schwangerschaften. Keine einzige HIV-Infektion des nicht infizierten Partners wurde beobachtet (Barreiro 2006).

Die oben genannten klinischen Studien zeigen somit eindeutig: Je niedriger die Viruslast im Plasma, desto geringer ist die Infektiosität des Patienten. In einer Metaanalyse von 11 Kohorten mit 5.021 heterosexuellen Paaren (und 461 HIV-Transmissionseignissen) lag die Transmissionsrate bei Patienten unter ART bei 0,46 pro 100 Personenjahre (5 Ereignisse). Unterhalb von 400 Kopien/ml wurde keine einzige Übertragung gesehen (Attia 2009).

Alle testen und sofort behandeln?

Ende 2008 sorgte ein statistisches Paper für Diskussionen: Eine Forschergruppe um WHO-Direktor Kevin De Cock rechnete vor, wie der weltweiten HIV-Epidemie zumindest theoretisch wirksam Einhalt geboten, ja wie HIV sogar eliminiert werden könnte (Granich 2008). Man konzentrierte sich dabei ganz auf den präventiven Effekt antiretroviraler Therapien. Verglichen wurde dafür die jetzige Praxis, eine ART nur bei symptomatischen Patienten bzw. erst ab bestimmten CD4-Zellen zu beginnen, mit einer theoretischen Strategie, die ebenso simpel wie utopisch erscheint: Jeder Mensch wird im Schnitt einmal im Jahr auf HIV getestet und, sofern er positiv ist, sofort antiretroviral behandelt, und zwar unabhängig von CD4-Zellen oder Viruslast. Zugrunde gelegt wurden Populations-Daten aus Südafrika, wo inzwischen rund 17 % der erwachsenen Bevölkerung HIV-infiziert sind, sowie Adhärenz- bzw. Therapieerfolgs-Daten aus Malawi. Weitere Bedingungen des Rechenmodells, auf das an dieser Stelle nicht detailliert eingegangen werden kann: Die Infektiosität behandelter gegenüber unbehandelten Patienten wurde auf 1 % geschätzt. Entscheidend für die Berechnungen war die Fall-Reproduktions-Zahl, die sogenannte R_0 – die Zahl weiterer Neuinfektionen, die durch eine Infektion verursacht werden. Die banale Annahme dazu: um eine Reduktion der Inzidenz und langfristig eine Elimination von HIV zu erreichen, ist dauerhaft eine R_0 von < 1 erforderlich. Als Elimination wurde eine Inzidenz von weniger als ein neuer Fall auf 1000 Personenjahre definiert.

Zu den wesentlichen Resultaten: Aktuell führt jede unbehandelte HIV-infizierte Person im Laufe ihres Lebens zu 7 weiteren HIV-Infektionen ($R_0 = 7$). Bei einer regelmäßigen Testung aller Menschen und einem Therapiebeginn ab 200 CD4-Zellen/ μ l ließe sich R_0 auf 4 reduzieren, bei 350 CD4-Zellen/ μ l sogar auf 3. Eine Reduktion von R_0 auf unter 1 wäre so allerdings in keinem Fall möglich, eine Eindämmung der Epidemie durch ART alleine bliebe utopisch. Das ändert sich jedoch bei regelmäßiger Testung und einer Sofortbehandlung aller als positiv getesteten Personen – dadurch würde sich eine Elimination dagegen selbst in einem so schwer betroffenen Land wie Südafrika schon bis 2020, also innerhalb eines Jahrzehnts, erreichen lassen. Verglichen mit der heutigen Praxis, erst bei bestimmten CD4-Zellen mit einer ART zu beginnen, ließe sich durch die Sofortbehandlung die Zahl der AIDS-Toten bis zum Jahr 2050 halbieren. Kostenberechnungen ergaben, dass sich etwa ab 2032 eine solche – anfangs natürlich noch deutlich teurere – Strategie sogar auch finanziell zu lohnen begänne.

Das Echo auf die WHO-Veröffentlichung war natürlich geteilt und reichte von „provokativ“ (Cohen 2008) bis hin zu „extrem radikal“ (Garnett 2008). Kritiker gaben die Risiken zu bedenken, die von ethischen (fehlende Akzeptanz, eingeschränkte Autonomie der Menschen, verändertes Sexualverhalten), medizinischen (Compliance-Probleme, Gefahr von Resistenzen, Nebenwirkungen und Über-Behandlungen) bis hin zu finanziellen Bedenken reichten (Südafrika müsste mindestens dreimal so viele Mittel aufwenden wie heute).

Nun sind derartige Berechnungen ja nicht ganz neu. Andere Gruppen kamen in der Vergangenheit durchaus zu ähnlichen Ergebnissen (Velasco-Hernandez 20002, Montaner 2006). Neu ist allerdings, dass die heutigen antiretroviralen Therapien besser verträglich und potentiell besser geeignet wären für solche Programme als noch vor wenigen Jahren. Zudem reift die Erkenntnis, dass die derzeitigen Präventionsmaßnahmen nur mühsam verbessert werden können und weder Impfung noch Mikrobizide mittelfristig zur Verfügung stehen werden. Derzeit wissen etwa 80 % aller Menschen mit HIV in SubSahara-Afrika nichts von ihrer Infektion. Mehr als 90 % wissen nicht, ob der eigene Partner infiziert ist – ein Riesepotential für eine weitere Ausbreitung der Epidemie.

So mögen diese Zahlenspiele auf den ersten Blick unrealistisch erscheinen. Dennoch, trotz aller Einwände, gleich ob methodischer, ethischer, finanzieller oder logistischer Art: Angesichts einer Zahl von 2,7 Millionen Neuinfektionen pro Jahr, von der nicht anzunehmen ist, dass sie in der Zukunft entscheidend abfallen wird, aber auch in Anbetracht des großen Scheiterns vieler Impf- und Präventionsstudien, ist eines deutlich geworden: Die antiretrovirale Therapie ist zu einer der wichtigsten Säulen in der Präventionsarbeit geworden. Der jetzt von der WHO eingeschlagene Gedankenweg muss weiter gegangen, neue, ungewöhnliche Strategien müssen entwickelt werden. Mehr Therapie unter die Leute zu bringen kann wohl in jedem Fall nicht schaden – schon mit Blick auf die geschätzt 6,7 Millionen Menschen weltweit, die Ende 2007 dringend eine ART gebraucht hätten und sie nicht bekamen.

ART und die Viruslast in anderen Körperflüssigkeiten

Gehen Viruslast im Plasma und Viruslast in anderen Körperflüssigkeiten parallel? Auch dazu ein paar Studien:

- In einer italienischen Studie sank die Viruslast unter PI-haltiger ART um mehrere Logstufen sowohl im Plasma als auch Sperma (Liuzzi 1999).
- In einer Schweizer Studie von 114 antiretroviral behandelten Männern mit einer Plasmavirämie unter 400 Kopien/ml war nur bei 2 (2 %) eine isolierte Viruslast im Sperma nachweisbar, verglichen mit 67 % in unbehandelten Kontrollen.
- Bei 205 HIV-infizierten Frauen mit einer Plasmavirämie unter 400, 400–9.999 und über 10.000 Kopien/ml lagen die Raten detektierbarer HIV-1 RNA im Genitaltrakt bei 3, 17 und 48 % (Cu-Uvin 2000). Bei sieben ART-naiven Frauen sank die Viruslast um 0,7–2,1 Logstufen innerhalb der ersten 14 Tage ART. Ähnliches wurde bei 11 brasilianischen Frauen beobachtet (Vettore 2006).
- Bei 290 Frauen mit einer Plasmavirämie unter 500 Kopien/ml hatten 44 (15 %) eine detektierbare HIV-1 RNA in zervikalen Abstrichen (Neely 2007). Im Vergleich zu PI-haltiger ART war das Risiko unter NNRTIs zweifach erhöht.
- In einer Studie von 34 Frauen mit einer Plasmavirämie von unter 80 Kopien/ml unter ART über mindestens 6 Monate wurde im Verlauf nur bei einer Frau eine Viruslast von über 80 Kopien/ml in der zervikovaginalen Flüssigkeit (CVF) festgestellt, verglichen mit 7 Rebounds im Plasma (Kwara 2008).
- Bei 122 Proben zervikovaginaler Lavage korrelierte die Viruslast in der Lavage eng mit der Plasma-Viruslast (Fiore 2003). Allerdings wurden in 25 % der Fälle trotz nicht nachweisbarer Plasmavirämie Viren in der Lavage nachgewiesen.
- In einer Studie an 233 homosexuellen Männern (Untersuchungszeitraum 1996–1997) wurden unter ART deutlich niedrigere Virusmengen in anorektalen Abstrichpräparaten gefunden. Bei den Patienten mit weniger als 50 Kopien/ml im Plasma wurde bei einem Patienten (1/54, 2 %) HIV-1-RNA in anorektalen Abstrichen detektiert, allerdings bei immerhin 14/50 (28 %) HIV-1-DNA.
- Bei 225 Proben-Paaren von Männern mit einer Plasmavirämie unter ART unter 40 Kopien/ml wurde bei 7 (3 %) eine isolierte Viruslast im Sperma nachgewiesen (Marcelin 2009). Die 7 Patienten waren alle länger unter ART, die zudem auch aus Substanzen bestand, die im Sperma nachgewiesen werden.
- In 25 prospektiv beobachteten, kanadischen Patienten unter ART wurde eine isolierte Viruslast im Sperma in 19 von 116 (14 %) Proben nachgewiesen (Sheth 2009). Auch in dieser Studie bestand keine Assoziation zu der Konzentration der Medikamente in der Spermaflüssigkeit.

Fazit: In den meisten Fällen verhalten sich Viruslast in Plasma und Viruslast in Körperflüssigkeiten parallel. Wenn die Viruslast im Plasma sinkt, tut sie das sehr rasch auch in Sperma oder Vaginalflüssigkeit. Unter der Nachweisgrenze im Plasma bedeutet deshalb meist auch unter der Nachweisgrenze in anderen Körperflüssigkeiten.

Allerdings gibt es offensichtlich durchaus Ausnahmen. Die Wahrscheinlichkeiten dafür lagen in den obigen Studien zwischen 1 und 14 %. Wenngleich es Hinweise dafür gibt, dass es sich zum Beispiel bei den im Sperma nachgewiesenen Viren nicht um vollständige, tatsächlich infektiöse Viren handelt (Nunnari 2002), ist es somit also nicht ausgeschlossen, dass ein Patient auch unter ansonsten suffizienter ART potentiell infektiös bleibt.

In Zusammenschau mit den klinischen Daten scheint eine Übertragung bei niedriger Viruslast aber sehr unwahrscheinlich. Bislang gibt es nur wenige publizierte Fälle, in denen es trotz wirksamer ART zu einer Transmission kam (Stürmer 2008). Diese anekdotischen Fälle zeigen ohne Zweifel, dass es ein Restrisiko gibt. Die entscheidende Frage ist allerdings, wie dieses Restrisiko beurteilt wird.

Das EKAF-Papier

Im Januar 2008 wurde von der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) ein Papier veröffentlicht, dessen Brisanz schon im Titel erkennbar war: „HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös“. Das Manuskript findet sich unter:

http://www.saez.ch/pdf_d/2008/2008-05/2008-05-089.PDF

Die EKAF stellte dabei fest, dass eine HIV-infizierte Person das Virus nicht weiter gibt, wenn die folgenden drei Bedingungen erfüllt sind:

1. Die ART wird eingehalten und durch den behandelnden Arzt überwacht
2. Die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze
3. Es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern

Es liegt auf der Hand, dass dieses Statement hohe Wellen geschlagen hat. Kritiker befürchten, dass diese Veröffentlichung trotz ihrer Differenzierungen als Entwarnung missverstanden wird und dadurch Menschen sich oder ihren Partner dem Risiko einer HIV-Infektion aussetzen.

Die Datenlage sei nicht ausreichend, insbesondere für das Risiko bei analen Sexualkontakten, so die Kritik. Die Infektionswahrscheinlichkeit sei zwar sicher unter 1:100.000, aber eben auch nicht 0 (Wilson 2009). Den präventiven Effekten der antiretroviralen Therapie könnte zudem eine erhöhte Risikobereitschaft der Betroffenen entgegenstehen. In mathematischen Modellen wurde errechnet, dass schon ein um 10 % erhöhtes Risikoverhalten die ART-Effekte wieder „wettmachen“ dürfte (Blower 2001, Law 2001). Eine Metaanalyse kam allerdings zu dem Schluss, dass ART die Risikobereitschaft der Patienten nicht erhöht, selbst wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt (Crepaz 2004).

HIV-Ärzte müssen sich auf die durch das EKAF-Papier losgetretene Diskussion einstellen. Die Patienten stellen mehr denn je Fragen: muss ich wirklich lebenslang ein Kondom benutzen? Man tut gut daran, in dieser Frage differenziert und individuell zu beraten. Vieles hängt auch vom nicht-infizierten Partner ab, er sollte auf keinen Fall unter Druck gesetzt werden. Die Informationen können andererseits sehr entlastend und erleichternd für viele Patienten und ihre Partner sein. Auch könnte das EKAF-Papier Hochrisiko-Patienten motivieren, sich endlich antiretroviral behandeln zu lassen (was möglicherweise deutlich mehr Infektionen verhindert, als durch die allgemeine „Entwarnung“ riskiert würden).

Allerdings ist immer wieder zu betonen, dass sich das EKAF-Statement auf stabile Beziehungen beschränkt. Gerade bei Gelegenheitskontakten ist weiterhin Safer Sex anzuraten, auch um andere sexuell übertragbare Infektionen zu verhindern.

Medizinische Präventionsstrategien neben der ART

Zirkumzision

Durch die Beschneidung der männlichen Vorhaut wird das Infektionsrisiko für diverse Erreger bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr reduziert (Übersicht: Weiss 2006). Mindestens drei große randomisierte Studien bei heterosexuellen Männern in Uganda, Kenia und Südafrika konnten dies in den letzten Jahren auch für HIV zeigen. Sie kamen zu bemerkenswert ähnlichen Ergebnissen (Tabelle 12.1).

Tabelle 12.1: Große randomisierte Studien zur Zirkumzision

Ort, Referenz	n	Wesentliche Resultate	Reduktion des TR*
Kenia (Bailey 2007)	2784	Zwei-Jahres-HIV-Inzidenz 2,1% (95% CI 1.2–3.0) vs 4,2% (95% CI 3.0–5.4)	53–60 %
Uganda (Gray 2007)	4996	Über 24 Monate HIV-Inzidenz 0,66 vs 1,33/100 Personenjahre	51–60 %
Südafrika (Auvert 2005)	3274	Über 18 Monate HIV-Inzidenz 0,85 vs 2,10/100 Personenjahre	60–61 %

TR = Transmissionsrisiko, teilweise unterschiedlich definiert/berechnet

Eine Metaanalyse dieser Studien ergab ein relatives Risiko von 0,44 für die Zirkumzision (Mills 2008). Die NNT (number needed to treat), also die Zahl der Behandlungen, die nötig sind, um ein Ereignis zu verhindern, lag bei 72 und war damit vergleichsweise noch günstig.

Erklärt wird die Wirkung der Zirkumzision dadurch, dass in der männlichen Vorhaut CD4-positive Langerhans-Zellen und damit primäre Zielzellen von HIV vorhanden sind. Durch die Zirkumzision sinkt auch die Häufigkeit genitaler HSV-2-Infektionen (Tobian 2008), was aber wohl nicht der Grund für den protektiven Effekt ist (Gray 2009). Es wurde geschätzt, dass allein in Afrika durch die Zirkumzision rund 2 Millionen HIV-Infektionen in den nächsten Jahren verhindert werden könnten (Williams 2006). Die WHO empfiehlt daher die Zirkumzision auch als Präventionsmaßnahme für heterosexuelle Männer. Erfreulicher Nebeneffekt: auch HPV-Infektionen werden deutlich weniger übertragen (Serwadda 2010).

Eine Zirkumzision ist allerdings nicht ohne Probleme. Chirurgische Komplikationen (Infektionen, Nachblutungen) treten in etwa 3–4 % auf (Gray 2007). Das Sexualverhalten nach Zirkumzision, ethische und logistische Probleme sind nur einige Aspekte (Lie 2006). Zu beachten ist auch, dass sich zwar das Risiko für beschnittene Männer reduziert, nicht aber für die Partnerinnen. In der randomisierten Studie in Uganda infizierten sich die Frauen der beschnittenen Männer sogar tendentiell häufiger (Waver 2008). Hauptgrund war wahrscheinlich, dass die Paare nach dem Eingriff früher als empfohlen Sex miteinander hatten. Nach dem Eingriff ist deshalb unbedingt eine mehrwöchige Karenzzeit einzuhalten.

Gibt es einen protektiven Effekt der Zirkumzision auch bei homosexuellen Männern? Wenn es ihn gibt, so ist die Datenlage im Vergleich zu heterosexuellen Männern weniger eindeutig: eine Metaanalyse von 15 sehr unterschiedlichen Studien an insgesamt 53.567 MSM (52 % mit Zirkumzision) ergab jedenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beschnittenen und unbeschnittenen Männern (Millet 2008). Auch in einer neueren Studie blieb die Zirkumzision bei MSM ohne Effekt (Sánchez 2011). Ob sich die Effekte der Zirkumzision auf diese Patientengruppe unbeschränkt übertragen lassen, ist somit nicht geklärt.

Präventive Behandlung von HSV und anderen Erregern

Genitale Infektionen erhöhen das Risiko deutlich, sich mit HIV zu infizieren. Dies gilt vor allem für das humane Herpesvirus 2 (HSV-2). Die HIV-Viruslast steigt sowohl in Plasma als auch in Vaginalflüssigkeit, wenn eine HSV-Infektion vorliegt (LeGoff 2007). Einer Metaanalyse zufolge erhöht sich das HIV-Risiko bei HSV-2-Seropositivität – also wenn Antikörper gegen HSV-2 im Blut nachweisbar sind – für Männer um 2,7, bei Frauen um 3,1 (Freeman 2006). Ein beachtlicher Teil der HIV-Neuinfektionen ist somit auf eine begleitende HSV-Infektion zurückzuführen, die Schätzungen liegen dabei bei Frauen bei 38–69 % und 8–49 % bei Männern. Angesichts dieser Daten sind zahlreiche Studien unternommen worden, in denen der protektive Wert einer Herpes-Behandlung sowohl bei HIV-negativen als auch bei HIV-infizierten untersucht wurde.

HIV-negativ: Kann man durch die medikamentöse Suppression von HSV-2 bei negativen Personen die HIV-Transmissionsrate reduzieren? HPTN 039, eine doppelblind randomisierte Phase-III-Studie, ging dieser Frage nach (Celum 2008). Insgesamt 1.871 homosexuelle Männer aus den USA und aus Peru sowie 1.380 Frauen aus Zimbabwe, Zambia und Südafrika erhielten zweimal täglich 400 mg Aciclovir oral oder Placebo. Alle Teilnehmer waren bei Studienbeginn HIV-negativ und HSV-2-positiv. Obgleich weniger HSV-Ulzera im Verumarm beobachtet wurden, war die HIV-Inzidenz im Aciclovir-Arm mit 3,9/100 Personenjahre im Vergleich zu Placebo (3,3/100) nicht reduziert. Die enttäuschenden Resultate wurden durch den Mwanza Trial bestätigt, der bei 821 Frauen in Tansania ebenfalls keine Reduktion fand (Watson-Jones 2008). Die Ursache dafür ist bislang unklar – Resistenzen gegen Aciclovir sind es wohl nicht (Watson-Jones 2010). Wahrscheinlich lassen sich genitale HSV-Reaktivierungen durch Aciclovir nicht vermeiden (Johnston 2012). Der Ansatz, bei HIV-negativen Personen durch Aciclovir HIV zu verhindern, ist somit erst einmal hinfällig. Keinen protektiven Effekt hatte übrigens auch die prophylaktische Gabe von Azithromycin, die bakterielle Geschlechtskrankheiten verhindern kann (Kaul 2004).

HIV-positiv: Lässt sich die Transmissionsrate verringern, wenn nicht die HIV-negativen, sondern die HIV-infizierten Partner mit Aciclovir behandelt werden? Eine riesige Studie an 3.408 diskordanten afrikanischen Paaren zeigte keinen Effekt auf die Transmissionsrate, trotz einer wie oben deutlich verminderten Rate an genitalen HSV-Ulzera (Celum 2010). Diese Studie zeigte allerdings als interessanten Nebeneffekt, dass es offenbar einen schwachen, aber doch messbaren Effekt von Aciclovir und seinen Derivaten auf die HI-Viruslast gibt. Er lag bei 0,25 Logstufen im Vergleich zu Placebo und führte sogar zu einer gewissen Reduktion des HIV-Progressionsrisikos bei den unbehandelten Patienten (Lingappa 2010). Die Transmissionsrate wurde freilich auch durch die Senkung der Viruslast nicht beeinflusst. Resistenzen wurden durch Aciclovir nicht induziert (Baeten 2011). Antivirale Effekte wurden auch in zahllosen weiteren randomisierten Studien gesehen, in denen die Viruslast in Blut und zervikovaginaler Flüssigkeit durch Aciclovir oder Valaciclovir um 0,26 bis 0,53 Logstufen sank (Delany 2009, Nagot 2007, Zuckerman 2007, Baeten 2008, Dunne 2008, Paz-Bailey 2009). Auch in der Muttermilch ist ein solcher Effekt nachweisbar (Drake 2012). Eine Metaanalyse sämtlicher großer Studien der letzten Jahre ergab einen durchschnittlichen Abfall der HIV-Viruslast im Plasma um 0,33 Logstufen durch Aciclovir oder Valaciclovir (Ludema 2011). Möglicherweise werden neue Aciclovir-Derivate entwickelt werden können, deren antivirale Potenz bei guter Verträglichkeit hinsichtlich HIV besser ist (Vanpouille 2010).

Mikrobizide, Gleitcremes, Diaphragma

Mikrobizide sind chemische Substanzen, die, meist topisch als vaginale Gels appliziert, HIV und andere Erreger abtöten oder immobilisieren. Es werden derzeit heterogene Mechanismen untersucht. Dazu gehören inaktivierende Stoffe, die virale Strukturen zerstören, aber auch Substanzen, die das Andocken an die Zielzelle hemmen oder antiretrovirale Medikamente. Wünschenswert wären Mikrobizide, die nicht nur billig, einfach anzuwenden und nicht toxisch sind, sondern möglichst auch gegen andere Geschlechtskrankheiten aktiv sind, da diese wie oben beschrieben das Risiko für die HIV-Transmission erhöhen. Der CAPRISA-Trial (siehe unten) hat in den letzten Monaten für eine sichtbare Belebung dieses Forschungsfelds geführt.

Inaktivierende Mikrobizide: Bislang konnte kein Produkt in klinischen Studien einen überzeugenden protektiven Effekt zeigen, teilweise stieg HIV-Transmissionsrisiko sogar, wie zum Beispiel unter Nonoxynol-9 (Van Damme 2002) oder Zellsulfolat (van Damme 2008). Auch PRO 2000, für das anfangs erst ermutigende Resultate publiziert worden (Abdool Karim 2011), blieb letztlich wirkungslos (McCormack 2010). Die Anwendung von Diaphragmen und/oder Gleitcremes zusätzlich zu Kondomen hat übrigens keinen protektiven Effekt, wie eine randomisierte Studie zeigte (Padian 2007).

Antiretrovirale Mikrobizide: Einen Durchbruch in der Mikrobizid-Forschung brachten im September 2010 die Resultate des CAPRISA-Trials, in der ein 1%iges Tenofovir-Gel doppelblind an 889 HIV-negativen Frauen in Südafrika untersucht wurde (Abdool Karim 2010). Die HIV-Inzidenz wurde durch das Gel gegenüber Placebo von 9,1 auf 5,6/100 Jahre reduziert. Bei Frauen, die das Gel regelmässig anwendeten, wurde sogar eine Reduktion des Transmissionsrisikos um 54 % erzielt. Selbst bei nur niedrigem Gebrauch, so erste Hochrechnungen, könnten in Ländern wie Südafrika Hunderttausende an Infektionen verhindert werden (Williams 2011). Nach diesem ersten Erfolg („proof of concept“) konzentriert man sich in der Mikrobizidforschung derzeit voll auf antiretrovirale Substanzen, darunter neben Tenofovir auch die experimentellen NNRTIs Dapivirin und MIV-150, aber auch Maraviroc und auch Raltegravir (Review: Mertenskötter 2011).

PrEP (Präexpositions-Prophylaxe)

Unter einer PrEP wird im HIV-Bereich die prophylaktische Einnahme antiretroviraler Medikamente verstanden. Diese werden analog zur Malaria-Prophylaxe bereits vor und nicht erst nach einer Exposition eingenommen. PrEP-Ansätze in Hochrisikogruppen (vor allem Sexarbeiter) werden vor allem mit Tenofovir verfolgt, teilweise auch mit Tenofovir und FTC. Allerdings sind derartige Studien nicht ohne Kritik geblieben. Auf Druck von Aktivisten und diversen Organisationen wurde in 2004 eine Studie an kambodschanischen Prostituierten gestoppt, ebenso 2005 Studien in Kamerun und Nigeria (Cohen 2004, Sing 2005). Meist wurde den beteiligten Forschern und Firmen vorgeworfen, die Aufklärung der Studienteilnehmer zu vernachlässigen und den infizierten Patienten im Anschluss an die Studie keine medizinische Versorgung zukommen zu lassen.

Ähnlich wie mit CAPRISA bei den Mikrobiziden gelang auf dem Gebiet der PrEP Ende 2010 der Durchbruch. In der iPrEx-Studie erhielten 2.499 MSM aus sechs Ländern entweder TDF+FTC oder Placebo. Nach einem Median von 1,2 Jahren waren 36 versus 64 Infektionen aufgetreten, was eine Reduktion des Infektionsrisikos um 44 % entsprach (Grant 2011). In der Verumgruppe gab es etwas mehr Übelkeit und ungeplanter Gewichtsverlust, sonst bestanden keine Unterschiede. Nur in 3/34 Patienten mit einer neuen Infektion wurde Tenofovir oder FTC im Plasma gefunden. Auch die

Partners PrEP Studie, eine große Studie an fast 5.000 heterosexuellen Paaren in Kenia und Uganda, oder auch die TDF2-Studie ergaben protektive Effekte (Thigpen 2011, Baeten 2012). In der Partners-Studie wurde im Juli 2011 sogar der Placeboarm geschlossen und noch mal auf Tenofovir oder TDF+FTC randomisiert.

Diese Erfolgsgeschichte blieb allerdings nicht ohne Rückschläge. So wurden in der FEM PrEP-Studie bei einer HIV-Inzidenz von 5 % insgesamt 33 Infektionen unter TDF+FTC und 35 unter Placebo gesehen. Diese große Studie wurde wegen Wirkungslosigkeit im April 2011 gestoppt. Auch in der dreiarmligen VOICE-Studie an Frauen aus drei afrikanischen Ländern zeigte sich bislang kein Vorteil durch verschiedene Interventionen. Die Arme mit Tenofovir oral und Tenofovir als Gel wurden Ende 2011 ebenfalls mangels Wirksamkeit gestoppt. Eine Übersicht über den aktuellen Stand zu den großen Studien gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 12.2: Große randomisierte Studien zur PrEP, Stand März 2012

Name, Referenz	n	Risikogruppe, Ort: Art der PrEP	Protektiver Effekt
Bangkok Tenofovir Study	2.400	IDU in Thailand: TDF	Voll rekrutiert, Keine Daten bislang
PARTNERS PrEP (Baeten 2012)	4.758	Heterosexuelle Paare in Afrika: TDF, TVD	67 % mit TDF, 75% mit TVD
iPREX (Grant 2011)	2.499	MSM weltweit: TVD	44 % mit TVD
CAPRISA 004 (Abdool 2010)	889	Frauen in Südafrika: Vaginales TDF-Gel	39 % mit TDF-Gel
TDF 2 (Thigpen 2011)	1.200	Junge Frauen und Männer in Botswana: TVD	62 % mit TVD
Afrika, FEM-PrEP (van Damme 2012)	2.064	Frauen in Kenia, Südafrika und Tansania: TVD	Keiner (Studie gestoppt)
Afrika, VOICE/ MTN 003	5.000	Frauen in Südafrika, Uganda und Zimbabwe: TVD, TDF, vaginales TDF-Gel	Keiner mit TDF (oral oder Gel, beide Arme 2011 gestoppt), TVD läuft noch

Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt noch unklar, warum einige Studien erfolgreich waren und andere nicht. Eine entscheidende Bedeutung hat sicher die Adhärenz: Wer die PrEP nicht nimmt, hat auch keinen Schutz zu erwarten. In Studien wie iPREX oder PARTNERS zeigte sich eine klare Korrelation zwischen Wirkstoffspiegeln und Infektionsrisiko. Bei Probanden mit detektierbaren Tenofovir-Spiegeln war jeweils der Schutz am höchsten (Anderson 2012, Donnell 2012). In der FEM-PrEP Studie dagegen war die Adhärenz schlecht, die jungen Frauen sahen für sich nach ihrer Selbsteinschätzung nur minimale Risiken einer HIV-Infektion. In der VOICE-Studie war die Compliance ebenfalls nicht gut, die täglichen Gel-Anwendungen den Frauen möglicherweise lästig. Klar geworden ist bislang jedenfalls, dass PrEP nicht in jedem Fall sinnvoll ist und der Erfolg von vielen Faktoren abhängt, darunter vor allem die Adhärenz, aber wohl auch die Viruslast der infizierter Sexualpartner, begleitende STDs, verschiedene biologische Faktoren, Sexualverhalten und Sexualpraktiken, um nur einige zu nennen. Hormonelle Kontrazeptiva scheinen übrigens keinen Einfluss auf die Transmissionsraten zu haben (McCoy 2012).

Ärzte werden sich dennoch auf Fragen nach PrEP einstellen müssen. Dabei ist noch vieles ungeklärt und wird auch durch die obigen Studien nicht beantwortet werden.

Nach welchem Modus soll wer eigentlich wann, wie oft und nicht zuletzt auf wessen Kosten zukünftig eine PrEP erhalten? Wer soll die PrEP verteilen (Ambulanzen, Ärzte, Apotheken?), wie bekommen Risikogruppen besseren Zugang? Was ist mit der Sicherheit bei Schwangeren, Adoleszenten, bei Hepatitis B? Der Langzeitverträglichkeit? Es gibt inzwischen Hinweise dafür, dass Tenofovir als PrEP die Knochenmasse signifikant mindert (Liu 2011, Mulligan 2011). Was ist mit der Resistenzentwicklung (bei nicht bekannter HIV-Infektion)? Sinkt der Kondomgebrauch, ändert sich das Sexualverhalten? Werden PrEP-Medikamente zukünftig auf dem Schwarzmarkt gehandelt (und von Patienten nicht mehr regelmäßig eingenommen)? Dies sind nur einige Aspekte, die zu bedenken sind. In der Schweiz hat man hierfür eine Kommission gegründet, die sich diesen Fragen schon widmet, noch bevor der Nutzen der PrEP wissenschaftlich erwiesen ist.

Fazit: Angesichts der weltweit weiterhin dramatischen Ansteckungszahlen muss die Prävention neue Wege gehen. Die sture Propagierung von Safer Sex allein reicht nicht. Unter den medizinischen Ansätzen ist die antiretrovirale Therapie die derzeit effektivste Strategie. Das EKAF-Papier wird weiter Wellen schlagen. Auch Mikrobizide und PrEP werden, ob man nun will oder nicht, die HIV-Prävention nachhaltig verändern. Patienten und ihre Partner werden danach fragen.

Literatur zu Prävention

- Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010, 329:1168-74.
- Abdool Karim SS, Richardson BA, Ramjee G, et al. Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the prevention of HIV infection in women. *AIDS* 2011, 25:957-66.
- Anderson P, Liu A, Buchbinder S, et al. Intracellular Tenofovir-DP Concentrations Associated with PrEP Efficacy in MSM from iPrEx. Abstract 31LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009, 23:1397-404. Apr 17.
- Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; 2: 298.
- Baeten J, Donnell D, Ndase P, et al. ARV PrEP for HIV-1 Prevention among Heterosexual Men and Women Abstract 29, 19th CROI 2012, Seattle.
- Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *J Infect Dis* 2011, 203:117-21.
- Baeten JM, Strick LB, Lucchetti A, et al. Herpes simplex virus (HSV)-suppressive therapy decreases plasma and genital HIV-1 levels in HSV-2/HIV-1 coinfecting women: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Infect Dis* 2008, 198:1804-8.
- Bailey RC, Moses S, Parker CB, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:643-56.
- Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J AIDS* 2006;43:324-6.
- Castilla J, Del Romero J, Hernando V, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J AIDS* 2005, 40:96-101.
- Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 96-101.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *NEJM* 2010, 362:427-39.
- Cohen J. Cambodian leader throws novel prevention trial into limbo. *Science* 2004, 305:1092.
- Cohen J. Treat Everyone Now? A 'Radical' Model to Stop HIV's Spread. *Science*. 2008;322:1453.
- Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505
- Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA* 2004, 292:224-36.
- Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21.
- De Cock KM, Gilks CF, Lo YR, et al. Can antiretroviral therapy eliminate HIV transmission? *Lancet*. 2008. Nov 25.

- Delany S, Mlaba N, Clayton T, et al. Impact of aciclovir on genital and plasma HIV-1 RNA in HSV-2/HIV-1 co-infected women: a randomized placebo-controlled trial in South Africa. *AIDS* 2009, 23:461-9.
- Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002, 16:2329-33.
- Desrosiers R. Scientific obstacles to an effective HIV vaccine. Abstract 91, 15th CROI 2008, Boston.
- Donnell D, Baetenn J, Hendrix C, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Levels Indicate PrEP Use Is Strongly Correlated with HIV-1 Protective Effects: Kenya and Uganda. Abstract 30, 19th CROI 2012, Seattle.
- Drake AL, Roxby AC, Ongecha-Uwuor F, et al. Valacyclovir suppressive therapy reduces plasma and breast milk HIV-1 RNA levels during pregnancy and postpartum: a randomized trial. *J Infect Dis* 2012, 205:366-75.
- Dunne EF, Whitehead S, Sternberg M, et al. Suppressive acyclovir therapy reduces HIV cervicovaginal shedding in HIV and HSV-2-infected women, Chiang Rai, Thailand. *J AIDS* 2008, 49:77-83.
- Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003;17:2169-76.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006;20:73-83.
- Garnett GP, Baggaley RE. Treating our way out of the HIV pandemic: could we, would we, should we? *Lancet*. 2008. Nov 25.
- Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2008. Nov 25.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010, 363:2587-99.
- Gray R, Kigozi G, Serwadda D, et al. Randomized trial of male circumcision for HIV prevention in Rakai, Uganda, Abstract 155LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Gray RH, Serwadda D, Tobian AA, et al. Effects of genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 on the efficacy of male circumcision for HIV prevention: Analyses from the Rakai trials. *PLoS Med* 2009, 6:e1000187.
- Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34:1391-5.
- Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet*. 2012, 379:641-7.
- Karim SS, Karim QA. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment in HIV control. *Lancet* 2011, 378:e23-5.
- Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2555-62.
- Kwara A, Delong A, Rezk N, et al. Antiretroviral drug concentrations and HIV RNA in the genital tract of HIV-infected women receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:719-25.
- Lampinen TM, Critchlow CW, Kuypers JM, et al. Association of antiretroviral therapy with detection of HIV-1 RNA and DNA in the anorectal mucosa of homosexual men. *AIDS* 2000;14:
- Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. *AIDS* 2001, 15:1287-94.
- LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G, et al. Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes. *AIDS* 2007;21:1569-78.
- Lie RK, Emanuel EJ, Grady C. Circumcision and HIV prevention research: an ethical analysis. *Lancet* 2006; 368: 522-5.
- Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, et al. Daily aciclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, 375:824-33.
- Liu A, Vittinghoff E, Irby R, et al. BMD Loss in HIV—Men Participating in a TDF PrEP Clinical Trial in San Francisco. Abstract 93, 18th CROI 2011, Boston.
- Liuzzi G, Chirrianni A, Bagnarelli P, Clementi M, Piazza M. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther*. 1999, 4:95-9.
- Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011, 25:1265-9.
- Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, et al, and the Pitie-Salpetriere AMP a Risque Viral Study Group. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. Abstract 51, 16th CROI 2009 Montréal.
- McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2010, 376:1329-37.
- McCoy S, Zheng W, Montgomery E. Oral and Injectable Contraception Use and Risk of HIV Acquisition among Women: MIRA Study. Abstract 20LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Mertenskötter T, Kaptur PE. Update on microbicide research and development – seeking new HIV prevention tools for woman. *Eur J Med Res* 2011, 16:1-6.
- Milllett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA* 2008, 300:1674-84.
- Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV Med* 2008, 9:332-5. Review.

- Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, Harrigan PR. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006; 368:531-536.
- Morin SF, Shade SB, Steward WT, et al. A behavioral intervention reduces HIV transmission risk by promoting sustained serosorting practices among HIV-infected men who have sex with men. *J AIDS* 2008; 49:544-51.
- Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, et al. Effects of FTC/TDF on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the Global iPrEx Study. Abstract 94LB, 18th CROI 2011, Boston.
- Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *NEJM* 2007;356:790-9.
- Nathanson N. AIDS vaccine at the crossroads. Abstract 92, 15th CROI 2008, Boston.
- Neely MN, Benning L, Xu J, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2007;44:38-42.
- Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *AIDS* 2002;16:39-45.
- Padian NS, van der Straten A, Ramjee G, et al. Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:251-61.
- Paz-Bailey G, Sternberg M, Puren AJ, et al. Improvement in healing and reduction in HIV shedding with episodic acyclovir therapy as part of syndromic management among men: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 2009; 200:1039-49.
- Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of HAART. *AIDS* 2004; 18:81-8.
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:9219.
- Redd A, Mullis C, Serwadda D, et al. Next-generation Deep Sequencing Reveals that the Rate of HIV Superinfection Is the Same as HIV Incidence in Heterosexuals in Africa. Abstract 58, 19th CROI 2012, Seattle.
- Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009; 361:2209-20.
- Ronen K, McCoy C, Matsen F, et al. Detection of Frequent Superinfection among Kenyan Women Using Ultra-deep Pyrosequencing. Abstract 59 LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Sánchez J, Sal Y, Rosas VG, Hughes JP, et al. Male circumcision and risk of HIV acquisition among MSM. *AIDS* 2011; 25:519-23.
- Schwebke JR. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 2005; 192:1315-7.
- Serwadda D, Wawer MJ, Makumbi F, et al. Circumcision of HIV-infected men: effects on high-risk human papillomavirus infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2010; 201:1463-9.
- Sheth P, Kovacs C, Kemal K, et al, and the Toronto Mucosal HIV Res Group. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective ART. Abstract 50, 16th CROI 2009 Montréal.
- Siegfried N, Muller M, Deeks J, et al. HIV and male circumcision—a systematic review with assessment of the quality of studies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 165-73.
- Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? *PLoS Med* 2005; 2:e234.
- Stone A, Jiang S. Microbicides: stopping HIV at the gate. *Lancet* 2006; 368: 431-3.
- Stürmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008; 13:729-32.
- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Smith DK, et al. Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana: results from the TDF2 study. Abstract WELBC01, 6th IAS 2011, Rome.
- Tobian A, Serwadda D, Quinn T, et al. Trial of male circumcision: prevention of HSV-2 in men and vaginal infections in female partners, Rakai, Uganda. Abstract 28LB, 15th CROI 2008, Boston.
- Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29:275-83.
- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. The FEM-PrEP Trial of Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (Truvada) among African Women. Abstract 32LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, et al. Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal HIV transmission. *N Engl J Med* 2008; 359:463-72.
- Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 971-7.
- Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:490-7.
- Vanpouille C, Lisco A, Derudas M, et al. A new class of dual-targeted antivirals: monophosphorylated acyclovir prodrug derivatives suppress both human immunodeficiency virus type 1 and herpes simplex virus type 2. *J Infect Dis* 2010; 201:635-43.
- Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis* 2002; 2:487-93.
- Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000;14:117-21.
- Vettore MV, Schechter M, Melo MF, Boechat LJ, Barroso PF. Genital HIV-1 viral load is correlated with blood plasma HIV-1 viral load in Brazilian women and is reduced by antiretroviral therapy. *J Infect* 2006;52:290-3.

- Watson-Jones D, Wald A, Celum C, et al. Use of acyclovir for suppression of human immunodeficiency virus infection is not associated with genotypic evidence of herpes simplex virus type 2 resistance to acyclovir: analysis of specimens from three phase III trials. *J Clin Microbiol* 2010, 48:3496-503.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in tanzania. *N Engl J Med* 2008, 358:1560-71.
- Wawer M, Kigozi G, Serwadda D, et al. Trial of male circumcision in hiv+ men, rakai, uganda: effects in HIV+ men and in women partners. Abstract 33LB, 15th CROI 2008, Boston.
- Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 101-9
- Williams BG, Abdool Karim SS, Karim QA, Gouws E. Epidemiological impact of tenofovir gel on the HIV epidemic in South Africa. *J AIDS* 2011, 58:207-10.
- Williams BG, Lloyd-Smith JO, Gouws E, et al. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2006; 3:
- Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008, 372:314-20.
- Yang O, Daar E, Jamieson B, et al. HIV-1 Clade B superinfection: evidence for differential immune containment of distinct clade b strains. *J Virol* 2005; 79:860-8
- Zuckerman RA, Lucchetti A, Whittington WL, et al. Herpes simplex virus (HSV) suppression with valacyclovir reduces rectal and blood plasma HIV-1 levels in HIV-1/HSV-2-seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Infect Dis* 2007, 196: 1500-8.

7. Management von Nebenwirkungen

CHRISTIANE SCHIEFERSTEIN-KNAUER UND THOMAS BUHK

Nebenwirkungen von Medikamenten – auch unerwünschte Medikamentenwirkungen genannt – können die Behandlung der HIV-Infektion erheblich erschweren. Im subjektiven Empfinden der Patienten können sie zu Hauptwirkungen werden: Adhärenzprobleme, Therapiewechsel oder -abbrüche können dann die Folge sein. Früher änderten mindestens 25 % der Patienten ihre erste ART innerhalb des ersten Jahres aufgrund von Nebenwirkungen (d'Arminio Monforte 2000, Yuan 2006). Zwischen 2003 und 2007 waren es mit 20 % nur unwesentlich weniger (Cicconi 2010). Die Verträglichkeit hat sich in den letzten drei Jahren durch neue Präparate noch einmal verbessert. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sind heute selten geworden (Carr 2009). Diverse Faktoren korrelieren mit einem höheren Risiko, eine ART abzubrechen. Dazu zählen Armut, intravenöser Drogenkonsum, junges Alter, afro-amerikanische Herkunft, Hepatitis-Koinfektionen und regelmäßiger Alkoholkonsum (Robison 2008, Hendershot 2009).

Die Patienten sollten über mögliche Nebenwirkungen umfassend und verständlich informiert werden. Nierenfunktionsstörungen unter Tenofovir oder Leberschäden unter Nevirapin können so früher entdeckt und Organschäden verhindert werden. Außerdem werden Akzeptanz und Adhärenz verbessert. Sind Patienten über die Schwindelsymptomatik und lebhaften Träume unter Efavirenz gut aufgeklärt worden, hilft es ihnen diese unerwünschten Wirkungen besser einzuordnen oder auch zu akzeptieren. Allerdings dürfen die Patienten auch nicht verängstigt werden: die Beipackzettel tun hier oft ein Übriges. Vorweg sei deshalb betont, dass die meisten Patienten ihre ART über Jahre hinweg gut tolerieren.

Dennoch sind auch bei beschwerdefreien Patienten dreimonatige Kontrollen sinnvoll. Zu Beginn einer neuen ART empfehlen wir die erste Wiedervorstellung nach ein bis zwei Wochen und in den folgenden ersten vier Monaten in vierwöchentlichem Rhythmus. Anamnese (Allergien, Unverträglichkeiten?), eine symptomorientierte körperliche Untersuchung, sowie das Messen der Vitalparameter sind selbstverständliche Basiserhebungen. Das Routine-Labor umfasst ein kleines Blutbild, Leber-, Pankreas- und Nierenretentionswerte, Elektrolyte, ferner Nüchternblutfette und -glukose. Ein Urinstix kann bei Patienten, die Tenofovir einnehmen, eine Proteinurie entdecken helfen. Sensibler ist das Messen von β 2-Mikroglobulin im Urin, einem frühen Marker für eine tubuläre Proteinurie (Gatanaga 2006).

Mitunter ist es unklar, ob ein Symptom durch die HIV-Infektion hervorgerufen wird oder durch die ART. Die genaue Anamnese (Intensität, Fluktuation und Reproduzierbarkeit der Beschwerden?) bleibt daher wichtig.

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen und sind einer der häufigsten Gründe für den Therapieabbruch (Robison 2008, Chubineh 2008). Sie können bei fast allen antiretroviralen Medikamenten – insbesondere in der Anfangsphase – auftreten. Typische Symptome sind Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Diarrhoen und Übelkeit bis hin zu Erbrechen. Weiterhin können Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Meteorismus und gelegentlich auch Obstipation auftreten. Übelkeit war ein mögliches Symptom vor allem unter der heute kaum noch verwendeten AZT-Therapie. Diarrhoen können unter PI-haltigen Kombinationstherapien auftreten, seltener auch unter 3TC.

Neben der teilweise erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität können die

gastrointestinalen Beschwerden zu Dehydrierung und zu Mangelernährung mit Gewichtsverlust führen, wie auch zu einer reduzierten Resorption der antiretroviral wirkenden Substanzen mit einem erhöhten Resistenzrisiko.

In den meisten Fällen treten die Symptome zu Beginn der Behandlung auf und lassen nach etwa ein bis vier Wochen nach. Treten gastrointestinale Beschwerden unter länger bestehender ART neu auf, sind andere Ursachen wie z. B. eine Gastritis oder eine infektiöse Enteritis wahrscheinlicher.

Übelkeit und Erbrechen

Führt die Einnahme auf nüchternen Magen zu Übelkeit und Erbrechen, so kann die ART auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei vorgeschriebener Nüchtern-einnahme können kleine Mengen an Salzstangen oder fettarme Cracker die Übelkeit verringern. Ingwer, Pfefferminz oder Kamille als Tee oder Bonbons helfen ebenfalls. Sinnvoll ist auch die Einnahme von häufigen kleinen Mahlzeiten. Mit Fett und Milchprodukten sollte vorsichtig umgegangen werden, Kaffee, Nikotin, Alkohol, Aspirin oder auch zu scharfes Essen sollten vermieden werden. Führt dies nicht zum Erfolg, kann medikamentös gegengesteuert werden. Bewährt hat sich Metoclopramid (Paspertin®, MCP®). Bei regelmäßiger Einnahme oder höheren Dosierungen sind Dyskinesien zu beachten. Auch in Frage kommen Dimenhydrinat (Vomex A®), Dimeticon (Sab simplex® Kautabletten), Simeticon (Sab simplex® Suspension) oder 5HT₃-Antagonisten wie Ondansetron (Zofran®). Letztere sind allerdings nur bei chemotherapieinduzierter Übelkeit durch die GKV erstattungsfähig. Antiemetika sollten nicht bei Bedarf, sondern für ein bis zwei Wochen regelmäßig eingenommen werden, am besten 30–45 Minuten vor jeder ART-Einnahme. Bei langanhaltender Übelkeit sollte eine ÖGD zur Diagnostik erfolgen. Persistiert die Übelkeit über einen Zeitraum von zwei Monaten hinaus, so ist auch eine Therapieumstellung zu erwägen. Andernfalls sind Adhärenzprobleme vorprogrammiert.

Diarrhoen

Sind bei den Durchfällen andere Ursachen wie zum Beispiel Infektionen, eine Sprue oder eine Laktoseintoleranz mittels Stuhlkulturen, einer Magen-Darmspiegelung mit Biopsien und einem H₂-Atemtest ausgeschlossen, empfiehlt sich das Vermeiden schwer verdaulicher Nahrungsmittel (wie Fett- und Zuckerreiches). Zudem helfen bewährte Hausmittel (Tabelle 1).

Wichtigste Maßnahme bei massivem Durchfall ist der Ausgleich von Flüssigkeits- und Mineralstoffverlusten. Bei Elektrolytverlusten sind Sportgetränke oder Kräutertees wie auch Elektrolytlösungen in Pulverform sinnvoll (z. B. Elotrans®, Oralpädon®, Santalyt®). Man kann eine Dehydrationslösung selbst herstellen: 5 Orangen auspressen, abgekochtes raumtemperiertes Wasser oder Tee zu einem Liter auffüllen und einen Teelöffel Jodsalz und zwei Esslöffel Zucker dazugeben.

Bei PI-assoziierten Diarrhoen sind Haferkleie-Tabletten wirksam. Sie können gleichzeitig mit der ART eingenommen werden (Tagesdosis 1500 mg).

Die orale Gabe von Glutamin (10–30 g/Tag) oder Alaninyl-Glutamin (bis 44 g/Tag) kann Diarrhoen lindern und die Malabsorption antiretroviraler Medikamente wesentlich reduzieren (Bushen 2004, Heiser 2004). Flohsamen sind auch gut wirksam (Mucofalk®, 2–6 Mal täglich ein Teelöffel, max. 30 g/Tag). Sie sollten nicht mit Loperamid oder Opiumtropfen und zeitlich versetzt zu der ART eingenommen werden. Bei PI-assoziierten Diarrhoen kann Kalzium helfen (Turner 2004) und zwar in einer Dosierung von 2 x 500 mg/d (z. B. Kalzium 500 dura®). Weil Kalzium viele Substanzen bindet, sollte es ebenfalls in einem mindestens zweistündigen Abstand zur ART eingenommen werden.

Tabelle 1: „Hausmittel“ zur Linderung von Durchfällen

Pektinkost

Pektin ist ein unverdaulicher Ballaststoff, der Wasser und Giftstoffe bindet und so Durchfall lindert.

Pektine enthalten:

- Äpfel (roh mit Schale, aber ohne Kern und Kerngehäuse reiben)
- Bananen (pürieren oder mit einer Gabel zerdrücken)
- Karotten (gekocht und püriert – als Suppe zubereitet)
- Johannesbrot (Hafer- oder Reisschleim mit Johannesbrotmehlpulver andicken).

Schleimsuppen

Hafer- oder Reisschleimsuppen wirken beruhigend auf den Magen-Darmtrakt und lassen sich mit pektinhaltigen Nahrungsmitteln und Jodsalz gut kombinieren.

Gerbstoffe

Schwarz- und Grüntee, getrocknete Heidelbeeren (Tee, Pulver) und dunkle Schokolade enthalten einen hohen Anteil an Gerbstoffen, die den Durchfall lindern helfen.

Hefepilze oder Probiotica verdrängen unerwünschte Bakterien aus dem Darm, so dass sie sich bei infektiösen Enteritiden eignen. Auch medikamentenassoziierte Diarrhoen können sie gelegentlich bessern, so dass ein Versuch mit z. B. *Saccharomyces boulardii* (Perenterol®) oder *Lactobacillus acidophilus* und *bifidus* (z. B. Omnisept Durchfallkapseln®) erwogen werden können. Kohlekompressen oder Tannacomp® können auch symptomatisch gegen Durchfall helfen. Auch Pankreasenzyme (z.B. Kreon®, Panzytrat®) können versucht werden.

Reichen diese Maßnahmen nicht und lässt sich die ART nicht modifizieren, sollte mit Loperamid (Imodium®, anfangs 2–4 mg, dann jeweils 2 mg nach jedem Durchfallsschub, maximal 16 mg am Tag) oder Opiumtinktur die Darmmotilität gehemmt werden. Die Opiumtinktur (BTM-Rezept notwendig) lässt sich durch die Tropfenform recht gut dosieren. Begonnen wird mit ca. 5 Tropfen (maximal 15–20 – cave Ileus-Gefahr bei Überdosierung). Zu beachten ist, dass Antidiarrhoika vor zwei Jahren aus der Erstattungsfähigkeit durch die GKV ausgeschlossen wurden. Ausnahmen sind lediglich schwere und länger andauernde Diarrhöen, die definiert sind als eine Stuhlfrequenz von 7 und mehr pro Tag und/oder heftige Krämpfe sowie eine Inkontinenz, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen.

Hepatotoxizität

ART bedingte Hepatotoxizität kompliziert die Behandlung von HIV: Leichte Leberwerterhöhungen sind unter ART häufig und können prinzipiell unter jeder ART auftreten, schwere Leberschäden kommen in bis zu 10 % (Price 2010) vor. Leberversagen ist dagegen sehr selten (Nunez 2005). Hepatotoxizität ist bei Patienten mit vorgeschädigter Leber häufiger (Soriano 2008). Bei vorgeschädigter Leber sollten unter ART die Leberenzyme engmaschig (siehe unten) kontrolliert werden.

Schwere, zum Teil fatale Leberschäden wurden unter Nevirapin, Ritonavir und Tipranavir beobachtet (Bjornsson 2006, Rachlis 2007, Chan-Tack 2008). Auch für Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Tipranavir, Atazanavir, Efavirenz, Nelfinavir, verschiedene Nukleosidanaloga (Carr 2001, Clark 2002, Nunez 2010), aber auch für Maraviroc und Raltegravir gibt es Berichte über Leberenzym erhöhungen bis hin zu schweren hepatotoxischen Reaktionen.

Risikofaktoren für eine schwere Leberschädigung sind Transaminasenerhöhung vor Beginn der ART, chronische Hepatitis B oder C, die Einnahme von lebertoxischen Medikamenten, PI-Therapie, höheres Lebensalter, hoher BMI, weibliches Geschlecht, Thrombozytopenie, Alkoholabusus, hohe Viruslast und Niereninsuffizienz. Dies gilt

auch für einen Anstieg der CD4-Zellen um mehr als 50/µl unter ART (Sulkowski 2002, Servoss 2006, Nunez 2010).

Die Leberschädigungen werden durch vier mögliche Mechanismen hervorgerufen. Diese sind Hypersensitivitätsreaktion, mitochondriale Toxizität/Steatohepatitis, direkte Leberzellschädigung/Arzneimittelmetabolismus und Immunrekonstitution. Wichtige Hinweise kann dabei der Zeitpunkt des Auftretens geben:

Hypersensitivitätsreaktionen mit Leberbeteiligung, wie sie vor allem für NNRTIs typisch sind, treten in den ersten 4 bis 12 Wochen auf und führten zu Herstellerwarnungen für Nevirapin, Rilpivirin (Cohen 2011, Molina 2011) und Abacavir, aber auch für den CCR5-Antagonisten Maraviroc. Daneben kann auch eine direkte Medikamententoxizität innerhalb von Monaten auftreten (Price 2010). Die durch mitochondriale Toxizität verursachte hepatische Steatosis unter NRTIs wird dagegen erst nach mehr als 6 Monaten manifest (Montessori 2003). PIs können zu jedem Zeitpunkt durch direkte Leberzellschädigung zu Hepatotoxizität führen. Insbesondere bei Patienten mit chronischer viraler Hepatitis führen PIs bzw. geboostertes Atazanavir, Indinavir oder Tipranavir zu Leberschäden (Sulkowski 2004). Eine mögliche Ursache ist auch ein Immunrekonstitutionssyndrom unter ART mit erhöhter zytolytischer Aktivität gegen hepatitisvirusinfizierte Leberzellen. Dies tritt in der Regel innerhalb der ersten zwei Monate unter ART auf und zwar vor allem bei hoher Viruslast und sehr niedrigen CD4-Zellen zu Therapiebeginn.

Bei HBV-Koinfektion kann das Absetzen oder das Auftreten einer Resistenz bei 3TC, FTC oder Tenofovir zu einer HBV-Reaktivierung und einer schweren akuten Hepatitis führen (Price 2010).

NNRTIs

Unter Nevirapin kommt es häufiger als bei anderen antiretroviralen Medikamenten zu Hepatotoxizität. Das Spektrum reicht von asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis zu tödlichem Lebersagen. Da letzteres auch rasch möglich ist, ist Nevirapin als Postexpositionsprophylaxe kontraindiziert. Bei Einmalgabe zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung sind bisher keine tödlichen Verläufe bekannt (Jackson 2003, Bjornsson 2006, McKoy 2009).

Die Wahrscheinlichkeit einer Hepatotoxizität unter Nevirapin hängt von verschiedenen Faktoren ab: Vor allem Frauen mit einem BMI < 18,5 sind gefährdet (Sanne 2005), aber auch Patienten mit chronischer Hepatitis C (Torti 2007). Auch der Immunstatus scheint eine Rolle zu spielen: Die retrospektive Analyse der Datenbank der Firma Boehringer-Ingelheim zeigte ein erhöhtes Risiko für Frauen mit CD4-Zellen über 250/µl und Männer über 400/µl. Obwohl dies von einigen Studien nicht nachvollzogen werden konnte (Manfredi 2006, Peters 2010), wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass Nevirapin bei diesen Patienten nur in Frage kommt, „falls der Nutzen das Risiko überwiegt“. Ein erhöhtes Risiko besteht allerdings nur bei therapienaiven Patienten und nicht bei Vorbehandlung bzw. Wechsel auf Nevirapin (Mallolas 2006, De Lazzari 2008, Kesselring 2009). Im September 2010 wurde deshalb die Fachinformation aktualisiert. Patienten, deren Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, können unabhängig von der CD4-Zellzahl auf Nevirapin wechseln.

Die Datenlage zu Nevirapin bei Schwangeren ist widersprüchlich. So fanden Studien einen Zusammenhang mit dem Immunstatus (Jamisse 2007), andere nicht (Ouyang 2010). Zu beachten ist, dass die Schwangerschaft per se mit einem erhöhten Risiko einer Hepatotoxizität verbunden ist (Ouyang 2009).

Bei HCV-koinfizierten Patienten sollten NNRTIs nur mit Vorsicht eingesetzt werden, insbesondere bei Leberzirrhose mit Child-Pugh-Stadium B oder C sollten NNRTIs, wenn möglich, nicht verwendet werden (Nunez 2010).

Die Lebertoxizität bei Nevirapin tritt in der Regel in den ersten 18 Wochen auf. Falls die Leberenzyme über das 3,5-fache der Norm ansteigen, muss Nevirapin sofort gestoppt werden. Haben sich die Leberwerte wieder normalisiert und bestehen keine klinischen Zeichen einer Hepatitis, kein Exanthem und keine Allgemeinsymptome, ist eine Reexposition – unter engmaschigen Kontrollen! – individuell zu erwägen. Bei erneutem Anstieg der Leberenzyme muss Nevirapin für immer abgesetzt werden. Mäßige Leberwerterhöhungen kommen auch unter Efavirenz und Rilpivirin vor (Kontorinis 2003, Gutierrez 2008, Cohen 2011, Molina 2011). Meist ist keine Umstellung notwendig. Dies gilt auch für Tenofovir (Lattuada 2008).

Protease-Inhibitoren

Atazanavir und Indinavir inhibieren die UDP-Glucuronyltransferase und verursachen so in bis zu 50 % eine Erhöhung des indirekten Bilirubins (Torti 2009). Diese zeigt allerdings meist keinen Leberschaden an, sondern entspricht pathophysiologisch einem Morbus Meulengracht (Smith 2006). Dennoch brechen einige Patienten die Therapie wegen des Ikterus ab. Nach Absetzen normalisiert sich das Bilirubin rasch. Ist das Bilirubin isoliert und nur leicht erhöht (bis 3–5fache der Norm), ist eine Therapieumstellung nicht zwingend notwendig (Sulkowski 2004). Ist das Bilirubin deutlicher und dauerhaft erhöht, sollte Atazanavir abgesetzt werden: Niemand weiß um die Langzeitfolgen konstant erhöhter Werte und ein auch nur milder Sklerenikterus ist bei vorhandenen Alternativen niemandem zuzumuten. Zudem können sehr hohe Bilirubinwerte auch mit zentralnervösen unerwünschten Wirkungen (Benommenheit) und Hautjucken (Pruritus) einhergehen. Vorbestehende Lebererkrankungen scheinen das Risiko deutlicher Transaminasenerhöhungen unter geboostertem Atazanavir nicht wesentlich zu erhöhen (Pineda 2008). Bei Transplantations-Kandidaten mit dekompensierter Lebererkrankung wurde diese durch ungeboostertes Atazanavir nicht verschlechtert (Guaraldi 2009).

Eine direkte dosisabhängige Leberzellschädigung kann bei Ritonavir und Tipranavir auftreten. Höhere Ritonavir-Dosen (400 mg/Tag) erhöhten die Toxizität. Mit maximal 200 mg Ritonavir geboosterte PIs haben ein identisches Lebersicherheitsprofil wie ungeboosterte PIs (Sulkowski 2003+2004).

Die Leberschäden unter Tipranavir können schwer sein. In den RESIST-Studien kam es signifikant häufiger zu Grad 3/4-Lebererhöhungen (mehr als das Fünffache der Norm) als unter anderen geboosterten PIs (Hicks 2006). Zwischen Juni 2005 und März 2007 wurden der FDA 12 Fälle tödlichen Leberversagens gemeldet (Chan-Tack 2008). Bei chronischer Hepatitis B oder C besteht ein 2,5fach erhöhtes Risiko für erhöhte Transaminasen oder hepatische Dekompensation unter Tipranavir. Bei Lebererschädigung und bei chronischer Hepatitis sollte Tipranavir nur zurückhaltend und unter regelmäßiger Kontrolle der Leberwerte eingesetzt werden. Bei Leberzirrhose Child B oder C ist Tipranavir kontraindiziert.

Vor ART-Beginn ist neben der Hepatitis-Serologie eine Oberbauch-Sonographie zu empfehlen, um strukturelle Leberveränderungen (z. B. nicht-alkoholische Steatohepatitis oder Leberzirrhose) frühzeitig zu erkennen und lebertoxische Medikamente zu vermeiden. Die Leberwerte sollten bei Beginn einer Therapie mit Nevirapin und PIs zunächst zweiwöchentlich (bei Patienten mit hepatischer Vorschädigung auch häufiger) kontrolliert werden. Bei allen anderen Medikamenten reichen anfangs monatliche Kontrollen. Sind GOT und GPT nur leicht erhöht (unter dem 3,5-fachen Wert der Norm) und zeigt sich keine klinische Symptomatik, kann die ART zunächst unter engmaschiger Kontrolle fortgesetzt werden. Wenn Enzymerhöhungen erst später, nach mehr als sechs Monaten, auftreten, ist eine umfangreiche Diagnostik indiziert (Hepatitis A-, B- und C-, CMV-, EBV- Serologie, Oberbauchsonographie).

Auch an eine Laktatazidose (BGA, Laktat Spiegel?), eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (siehe dort) oder andere lebertoxische Substanzen sollte gedacht werden. Die Genese der Steatosis hepatis ist durch die mitochondriale Toxizität der NRTIs erklärt. Eine Leberbiopsie kann eine NRTI-induzierte Steatose von anderen Leberschäden abgrenzen.

Um die Häufigkeit schwerer hepatischer Komplikationen zu reduzieren, ist die Hepatitis C-Koinfektion möglichst noch vor ART-Beginn zu behandeln (siehe Kapitel *Hepatitis C*). Bei chronischer Hepatitis B sollten HBV-wirksame Substanzen wie 3TC/FTC und Tenofovir in die ART integriert werden. Bei Leberschäden kann man mittels Plasmaspiegelbestimmung und eventueller Dosisanpassung ein vorschnelles Absetzen der ART vermeiden. Dies gilt vor allem bei PIs; für Nevirapin konnte hingegen keine eindeutige Beziehung zwischen Hepatotoxizität und Höhe der Plasmaspiegel nachgewiesen werden.

Schließlich ist an Interaktionen und an die hepatotoxischen Wirkungen anderer Medikamente zu denken bis hin zu Wechselwirkungen mit Kräutermischungen (van den Bout-van den Beukel 2008). Zuweilen neigen Spezialisten diesbezüglich zu einem Tunnelblick...

Nierenkomplikationen

Nierenkomplikationen treten vor allem bei Tenofovir, aber auch bei Atazanavir und bei dem heute nur noch sehr selten verwendeten PI Indinavir auf. Bei Indinavir und seltener bei Atazanavir kommt es durch Ausscheidung von Kristallen der Substanzen im Urin zu Nephrolithiasis (siehe Kapitel *HIV und Niere*).

Tenofovir

Tenofovir (Viread[®], auch in Truvada[®], Atripla[®] und Eviplera[®]) ist eine potentiell nephrotoxische Substanz. Obwohl die mehrjährige Erfahrung zeigt, dass schwere Schäden selten sind, bleibt Tenofovir nicht ohne Einfluss auf die Nierenfunktion: In einer Studie zeigte sich bei 2,2 % eine Erhöhung des Serumkreatinins (Nelson 2007), in einer weiteren Studie an therapie-naiven Patienten war Tenofovir mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion und einem höherem Risiko für eine proximale tubuläre Dysfunktion assoziiert. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion, gemessen als Reduktion der GFR um mehr als 50 % war bei 4,8 % zu beobachten, verglichen mit 2,9 % ohne Tenofovir (Horberg 2010). Auch eine Metaanalyse von 17 Studien bestätigte die Verschlechterung der Nierenfunktion bei jedoch nur moderater klinischer Relevanz (Cooper 2010). Dies gilt auch für eine neuere Verlaufsbeobachtung an über 10.000 Patienten (Scherzer 2012).

Die seltenen schweren Fälle präsentieren sich klinisch als akutes Nierenversagen, als proximale Tubulopathie mit Fanconi-Syndrom und als nephrogener Diabetes insipidus; eine hypophosphatämische Osteomalazie und Hypokaliämien sind ebenfalls selten (Rollot 2003, Saumoy 2004). Die Nephrotoxizität tritt oft erst nach mehreren Monaten auf, mitunter aber auch schneller (Hansen 2004, Izzedine 2004, Rifkin 2004). Risikofaktor ist eine relativ hohe Tenofovir-Exposition. Diese kann durch eine verminderte Ausscheidung bei Nierenfunktionseinschränkung bedingt sein, aber auch durch andere nephrotoxische Substanzen oder einem niedrigen BMI (Nelson 2007). Auch PIs wie Lopinavir/r interagieren mit Tenofovir auf der Ebene des Transports organischer Anionen am proximalen Tubulus. Dies führt dort zu erhöhten Konzentrationen von Tenofovir (Rollot 2003, Izzedine 2004+2007). Ob die Kombination mit geboosterten PIs ein erhöhtes Risiko renaler Komplikationen birgt, wird unterschiedlich beurteilt. Einige Studien zeigten kein erhöhtes Risiko (Antoniou

2005, Gallant 2005, Crane 2007), andere sehr wohl, auch im Vergleich zu NNRTIs (Goicoechea 2008, Gallant 2009, Albini 2012). Ein weiterer Risikofaktor scheint eine lange NRTI-Vormedikation zu sein (Saumoy 2004). Aber auch ohne diese prädisponierenden Faktoren ist eine Nephrotoxizität unter Tenofovir möglich (Barrios 2004). Bei Nierenfunktionsstörungen sollte die Indikation für Tenofovir insbesondere bei niedrigem Körpergewicht sehr zurückhaltend gestellt bzw. die Dosis angepasst werden. Retentionsparameter, Kreatinin-Clearance, Proteinurie, Glukosurie, Phosphat im Serum und im Urin oder β 2-Mikroglobulin im Urin sollten regelmäßig kontrolliert werden (Kinai 2005, Gatanaga 2006, Labarga 2009). Die Kreatinin-Clearance empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht vor Beginn der Therapie, da das Serumkreatinin trotz eingeschränkter Nierenfunktion noch normal sein kann. Der Hersteller empfiehlt eine Verlängerung des Dosisintervalls von 24 auf 48 Stunden bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min). Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) soll Tenofovir nicht verordnet werden.

Die Mehrzahl renaler Dysfunktionen tritt bei Vorerkrankungen der Niere auf. Die gleichzeitige Gabe mit anderen nephrotoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin oder Cidofovir ist zu vermeiden. In der Regel normalisiert sich Nierenfunktion rasch nach dem Absetzen (Izzedine 2004, Rifkin 2004, Roling 2006, Brennan 2011).

Neurologische Nebenwirkungen

Die periphere Polyneuropathie durch die sogenannten D-Drugs und die zentralnervösen Nebenwirkungen durch Efavirenz sind die wichtigsten Themen in diesem Kapitel; zu weiteren Details siehe das Kapitel *Neuromuskuläre Erkrankungen*.

Periphere Polyneuropathie

Periphere Polyneuropathien (PNP) werden vor allem durch DDI, D4T und AZT verursacht, die allerdings heute nur noch selten Bestandteil einer ART sind (siehe *Neuromuskuläre Erkrankungen*). Sie zeigen dabei meist ein distal symmetrisches Verteilungsmuster mit sensomotorischen Ausfällen. Die Patienten klagen über Parästhesien und Schmerzen an Händen und Füßen, die häufig erst nach mehreren Monaten schleichend auftreten. Auch die HIV-Infektion selbst kann zu einer PNP führen. Die Patienten sollten über die Beschwerden informiert werden.

Andere Risikofaktoren, die die Entstehung einer PNP begünstigen oder verschlimmern können, sind Vitamin B12-Mangel, Alkoholabusus, Diabetes mellitus oder die Einnahme neurotoxischer Medikamente wie z. B. INH.

Die Symptome einer PNP bessern sich häufig in den ersten Monaten nach Absetzen der auslösenden Medikamente, können anfangs an Stärke aber noch zunehmen und sind manchmal nicht vollständig reversibel. Da es keine spezifische Therapie gibt, muss die PNP frühzeitig erkannt werden, damit die ART schnell umgestellt werden kann. Je länger und ausgeprägter eine PNP besteht, desto unwahrscheinlicher ist eine vollständige Rückbildung der Beschwerden.

Zur Früherkennung hat sich die semiquantitative Messung des Vibrationsempfindens bewährt, das bei einer PNP oft als erstes gestört ist. Dazu wird eine Stimmgabel nach Rydel-Seiffer auf die Knöchelinnen- und/oder -außenseite oder auf das Großzehengrundgelenk angesetzt. Sofort nach dem Anschlagen wird sie mit möglichst konstantem leichtem Druck aufgesetzt. Mittels der Skala der Stimmgabel kann das Vibrationsempfinden des Patienten quantitativ erfasst werden. Man kann auch das Vibrationsempfinden an den Füßen mit dem an den Händen vergleichen. Oft sind erste Anzeichen einer PNP durch diese einfache Methode gut zu erkennen.

Zur Therapie stehen Metamizol (Novalgin®), Paracetamol, Carbamazepin (Tegretal®), Amitriptylin (Saroten®), Gabapentin (Neurontin®) oder Opiate zur Verfügung. Seit März 2008 ist in Deutschland mit Versatis® ein Lidocainpflaster zur Behandlung polyneuropathischer Schmerzen erhältlich. Akupunktur oder die transkutane Nervenstimulation werden ebenfalls angewandt. Vitamin B-Komplexe (z. B. Neuroratiopharm®) können dazu beitragen, dass sich die PNP schneller wieder zurückbildet. Enges Schuhwerk und langes Stehen oder Gehen sollten vermieden werden, kalte Duschen sind insbesondere vor dem Zubettgehen schmerzlindernd.

ZNS-Störungen

Unter Efavirenz (Sustiva® oder auch in Atripla®) treten in bis zu 40 % zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Schlafstörungen und Alpträume auf. Auch Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, Wesensveränderungen und Suizidgedanken sind möglich. Man beobachtet sie vor allem in den ersten Tagen und Wochen; nur in 3 % ist ein Abbruch der Therapie notwendig. Es besteht eine Assoziation zu hohen Plasmaspiegeln (Marzolini 2001), die Folge von Interaktionen (Anamnese!) sein können. Andererseits spielt auch eine genetische Prädisposition eine Rolle. So wurden verschiedene Varianten im CYP2B6-Enzymsystem beschrieben, das für den Abbau von Efavirenz verantwortlich ist (Haas 2004). Bei bestimmten Genvarianten, die bei Afro-Amerikanern häufiger sind als bei Europäern, sind die Efavirenzspiegel erhöht (Wyen 2007).

Efavirenz verändert die Schlafarchitektur, und zwar durch eine Verminderung des Stadium 2-Schlafes und eine Verlängerung des Tief- und REM-Schlafes (Moyle 2006). Insbesondere in der ersten Woche kann das Fahrvermögen beeinträchtigt sein. Vor Prüfungen oder anderen wichtigen Ereignissen ist es nicht ratsam, mit Efavirenz zu beginnen. Persistieren die Beschwerden über mehr als zwei bis vier Wochen, so kann es im Einzelfall sinnvoll sein, die Dosis von 600 mg mit Hilfe der alten, sonst kaum noch verwendeten 200 mg-Sustiva® Tabletten in 400 mg zur Nacht und 200 mg morgens aufzuteilen (keine Reduktion!). Dies reduziert nach unseren Erfahrungen bei der Hälfte der Patienten die Intensität der zentralnervösen Nebenwirkungen, möglicherweise durch eine Reduktion der Cmax. Kontrollierte Studien fehlen allerdings. Als medikamentöse Interventionen bieten sich z. B. Lorazepam (Tavor®) und Haloperidol (Haldol®) an, die wegen eigener unerwünschter Wirkungen und des vorhandenen Suchtpotentials jedoch restriktiv einzusetzen sind. Bleiben die ZNS-Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen bestehen, sollte Efavirenz ersetzt werden.

Zu beachten ist, dass auch für die NNRTIs Etravirin und Rilpivirin zentralnervöse Beschwerden beschrieben wurden (Madruga 2007, Cohen 2011, Molina 2011), die jedoch deutlich seltener sind als unter Efavirenz. Auch unter 3TC oder Abacavir können – ebenfalls selten – Depressionen, Schlafstörungen oder Psychosen auftreten oder verstärkt werden (Foster 2004). Da die HIV-Infektion selber zu neurokognitiven Beeinträchtigungen führen kann, ist der möglichst frühe Start einer ART die beste Prävention (Fessel 2009).

Knochenstoffwechsel

Avaskuläre Knochennekrosen

Eine avaskuläre Nekrose (AN) tritt bei bis zu 4,4 % der HIV-Patienten auf und ist damit 45-mal häufiger als in der Normalbevölkerung (Lawson-Ayayin 2005, Cazanave 2008). Eine anfänglich vermutete Assoziation mit PIs konnte bisher nicht bewiesen werden (Loiseau-Peres 2002). Risikofaktoren für AN sind Alkoholabusus, Hyper-

lipidämie, Steroide, Hyperkoagulabilität, Hämoglobinopathie, Traumata, Nikotinabusus, Vaskulitiden und chronische Pankreatitiden. CD4-Zellzahl, Viruslast oder die Einnahme einer ART sind dagegen offenbar ohne Einfluss (Mondy 2003, Lawson-Ayayin 2005).

Betroffen ist vor allem der Hüftkopf, seltener auch der Humeruskopf. Meist klagen die Patienten über belastungsabhängige Schmerzen, die sich über Tage und Wochen allmählich verschlimmern. Aber auch ein zunächst asymptomatischer Verlauf ist möglich, der dann oft abrupt in schwere Knochenschmerzen und eine verminderte Beweglichkeit übergeht. Bei der Femurkopfnekrose bestehen die Schmerzen in Hüfte oder Leiste, können aber auch bis zum Knie ziehen.

Bei allen HIV-Patienten, insbesondere bei Risikofaktoren (Steroide!), sollte man bei neu auftretenden Hüftschmerzen daher sehr wachsam sein: Schon bei moderaten Knochen- oder Gelenkschmerzen sollte ein orthopädisches Konsil mit dem Verdacht auf eine avaskuläre Knochennekrose veranlasst werden. Wichtig: Ein MRT ist sensitiver (Sensitivität ca. 90 %) als konventionelle Röntgenaufnahmen! In ca. 40 % ist die andere Seite mit betroffen. Eine frühe Diagnose und Behandlung kann den Patienten vor Schmerzen, Beweglichkeitsverlust und einer chirurgischen Intervention bewahren.

Die Behandlung richtet sich nach Lokalisation und Ausprägung. Im Frühstadium ist oft eine Entlastung z. B. durch Unterarmgehstützen ausreichend. Chirurgisch ist auch eine medulläre Dekompression mit eventueller Spanplastik möglich. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Alternative eine Osteotomie mit dem Nachteil, dass der Patient sehr lange Zeit in seiner Beweglichkeit eingeschränkt ist. Meist ist in schweren Fällen daher eine Endoprothese (TEP) notwendig. Etwaige Risikofaktoren müssen identifiziert werden. Wenn möglich sollten Steroide ausgeschlichen werden. Die Umstellung auf ein nicht-PI-haltiges Regime ist wenig erfolgversprechend (Mondy 2003). Eine Physiotherapie ist wünschenswert, analgetisch sind nicht-steroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) Mittel der Wahl.

Osteopenie/Osteoporose und Osteomalazie

Die Knochendichte bei HIV-Patienten ist in Abhängigkeit vom CD4-Nadir im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert (Loiseau-Peres 2002, Fessel 2011). Zur Bestimmung der Knochendichte misst man die Absorption von Röntgenstrahlen (z. B. DEXA-Messung). Sie wird als Standardabweichung vom Normwert von jungen, gesunden Testpersonen angegeben. Weicht der Wert zwischen -1 und $-2,5$ Standardabweichungen (SD) ab, spricht man von einer Osteopenie, bei Werten größer als $-2,5$ SD von einer Osteoporose. Die genauen Ursachen für die Verminderung der Knochendichte sind unklar. Neben der HIV-Infektion selbst spielen Mangelernährung, vermindertes Fettgewebe, Steroidtherapie, Hypogonadismus, Immobilisierung sowie möglicherweise auch die Therapie mit PIs und (N)NRTIs eine Rolle (Herzmann 2009). In einer Studie wurde mit Beginn der ART unabhängig von der Art der Therapie eine Verminderung in der Knochendichte beobachtet (Brown 2009). Zu weiteren Details siehe das Kapitel *Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen*.

Osteopenie bzw. Osteoporose sind häufig asymptomatisch. Eine Osteoporose tritt vor allem in den Wirbelkörpern, im Unterarm und an den Hüften auf.

Bei allen HIV-Patienten sollte bei einer Fraktur an das Vorliegen einer Osteoporose oder Osteopenie gedacht werden. Die Diagnostik mittels einer Knochendichtemessung ist bei gesetzlich versicherten Patienten eine selbst zu zahlende individuelle Gesundheitsleistung (IGEL). Im Blut können folgende Parameter des Knochenstoffwechsels bestimmt werden: Calcium, Phosphat und die alkalische Phosphatase.

Bei einer Osteopenie sind 1000 I.E. Vitamin D täglich (z. B. Vigantoletten®) und kalziumreiche Kost bzw. Kalziumtabletten in einer Dosierung von 1200 mg/d (z. B. Kalzium verla®) indiziert. Eine ART sollte zeitlich versetzt zum Kalzium eingenommen werden, da einer Komplexbildung zu einer verminderten Resorption führen kann. In Abhängigkeit von SD-Wert und Alter können bei manifester Osteoporose auch Bisphosphonate (z. B. 70 mg Fosamax® einmal wöchentlich) gegeben werden (McComsey 2007, Huang 2009). Viel Bewegung, Alkohol- und Nikotinkarenz wirken sich günstig auf den Knochenstoffwechsel aus. Zu weiteren Details siehe das Kapitel *Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen*.

Allergien, Hautveränderungen

Allergien unter ART sind häufig. Sie kommen vor allem unter NNRTIs vor, aber auch bei Abacavir und den PIs Fosamprenavir, Atazanavir, Tipranavir und Darunavir. Fosamprenavir, Tipranavir und Darunavir enthalten einen Sulfonamidanteil, so dass sie bei Sulfonamidallergie nur mit Vorsicht gegeben werden sollten. Bei Patienten mit makulopapulärem Exanthem unter Fosamprenavir oder Darunavir kann eine Desensibilisierung erwogen werden (Marcos Bravo 2009). Das makulo- oder makulopapuläre Exanthem unter Atazanavir tritt bei bis zu 6 % auf und ist meist so mild, dass die Therapie nicht abgesetzt werden muss (Ouagari 2006).

NNRTIs

Unter Nevirapin tritt ein meist leichtes Exanthem bei 15–30 % der Patienten auf, ca. 5 % davon brechen die Therapie ab. Bei Efavirenz, Etravirin und Rilpivirin ist das Exanthem seltener und führt nur selten zum Abbruch (Carr 2001, Cohen 2011, Molina 2011). Allerdings gab es unter Etravirin tödliche Fälle von akuter toxischer Epidermolyse (Lyell-Syndrom) sowie Hypersensitivitätsreaktionen mit Leberversagen (Borrás-Blasco 2008).

Die NNRTI-Allergie ist eine reversible, immunologisch vermittelte, systemische Reaktion. Sie manifestiert sich typischerweise als makulopapulöses, juckendes und konfluierendes Exanthem – insbesondere am Körperstamm und an den Armen. Fieber kann vorausgehen. Weitere mögliche Symptome sind Myalgien, Müdigkeit und Schleimhaut-Ulzerationen. Die Allergie beginnt meist in der zweiten oder dritten Therapiewoche. Frauen sind häufiger und schwerer betroffen (Bersoff-Matcha 2001). Symptome mehr als 8 Wochen nach Therapiebeginn haben fast immer andere Gründe. Schwere Verläufe wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische Epidermolyse (Lyell-Syndrom) oder eine anikterische Hepatitis sind selten (Madruga 2007). Alarmsignale einer schweren Hautreaktion sind Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, Exfoliation, Transaminasenerhöhung (> 5fach über der Norm) oder Fieber > 39°C. Der NNRTI muss dann sofort und für immer abgesetzt werden.

Etwa 50 % der NNRTI-Allergien sind trotz Fortführung der Therapie rückläufig. Dabei können Antihistaminika hilfreich sein. Die prophylaktische Gabe von Kortikoiden oder Antihistaminika kann eine Nevirapin-Allergie nicht verhindern (Montaner 2003, The Grupo Estudio 2004). Nach schweren allergischen Reaktionen sollte keinesfalls eine Reexposition erfolgen.

Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion

Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR) ist ein systemisches Geschehen, das fatal sein kann, wenn es nicht rechtzeitig erkannt wird (Hughes 2008), siehe auch das Kapitel *Dermatologie*. Sie manifestiert sich im Median nach acht Tagen und zu über 90 % in den ersten sechs Wochen. Die HSR tritt bei ca. 4–8 % der weißen

Patienten und ist häufiger bei einmal täglicher Gabe. Bei therapienaiven oder akut infizierte Patienten, aber auch bei einer Nevirapin-Allergie, ist das Risiko erhöht. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang mit dem HLA-B*5701-Allel, das in der weißen Bevölkerung in etwa 6 % vorliegt, in der schwarzen Bevölkerung tritt es deutlich seltener auf (0,4 %) (Orkin 2010). In prospektiven Predict-Studie (1.956 Patienten aus 19 Ländern) verhinderte die Bestimmung des HLA-B*5701-Status eine HSR relativ sicher, wenn bei positiven Patienten auf Abacavir verzichtet wurde (Mallal 2008). Vor dem Einsatz von Abacavir wird daher ein solches Screening dringend empfohlen – es hat die HSR selten gemacht (Phillips 2009). Durch das Screening werden HSR-bedingte Ausgaben reduziert – wahrscheinlich können insgesamt Kosten eingespart werden (Wolf 2010). Die HSR kann allerdings selten auch bei negativem HLA-Test auftreten, weshalb die Patienten trotzdem gut informiert werden sollten.

In 70 % der Fälle ist die Haut beteiligt, meist jedoch viel diskreter als bei den NNRTI-typischen Exanthenen. Fieber tritt zu ca. 80 % auf. Häufig sind neben einem von Tag zu Tag schlimmer werdenden Krankheitsgefühl auch begleitende gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominale Schmerzen. Auch ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde beschrieben (Bossi 2002). Selten bestehen respiratorische Symptome wie Dyspnoe, Husten und Halsschmerzen. Blutbildveränderungen, Erhöhung von Transaminasen, AP, Kreatinin und LDH können die HSR begleiten. Eine Eosinophilie beobachtet man in der Regel nicht.

Die Diagnose der HSR wird klinisch gestellt. Mitunter ist die differentialdiagnostische Abgrenzung eines IRIS, anderer Allergien (NNRTIs!) oder eines interkurrenten Infektes schwierig. Daher ist es nicht sinnvoll, NNRTIs und Abacavir gleichzeitig zu starten. Kriterien, die für eine HSR sprechen, sind das Auftreten der Symptome innerhalb der ersten 6 Therapiewochen, die Verschlimmerung mit jeder Dosis und das Vorhandensein von gastrointestinalen Beschwerden.

Wird Abacavir rechtzeitig abgesetzt, ist die HSR innerhalb weniger Tage vollständig reversibel. Wird die HSR nicht erkannt und Abacavir weiter eingenommen, kann sie tödlich verlaufen. Nach dem sofortigen Absetzen ist die Therapie supportiv: Intravenöse Hydrierung und eventuell Steroide. Entscheidet man sich, Abacavir wegen eines nur vagen Verdachtes auf eine HSR erst einmal nicht abzusetzen, so sollte der Patient täglich gesehen oder gesprochen werden. Verschlimmern sich die Symptome, ist von einer HSR auszugehen und die Therapie abzusetzen.

Die Reexposition mit Abacavir nach eindeutiger HSR kann zu einer akut lebensbedrohlichen Reaktion führen und ist kontraindiziert. Bei nur vagem Verdacht ist eine Reexposition unter stationären Bedingungen möglich. Bei Therapiepausen oder bei der Umstellung von einer zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Gabe ist zu beachten, dass eine HSR bei Wiederaufnahme der Therapie bzw. bei Umstellung sehr selten auch ohne vorherige HSR auftreten kann.

Vor der Gabe von Abacavir ist eine Aufklärung über die Symptome einer HSR notwendig. Patienten sollten wissen, an wen sie sich bei Verdacht auf HSR wenden können. Wichtig ist aber auch, dass die Patienten nicht verängstigt werden und die Therapie eigenständig zu früh abbrechen.

Enfuvirtide (T-20)

Die fast obligate Nebenwirkung von T-20 ist eine Reaktion an den Einstichstellen mit Hautrötung, Entzündung, Verhärtung und Juckreiz. Die meisten Patienten geben nur leichte Beschwerden an, und nur 3–7 % setzen deswegen die Therapie ab (Lazzarin 2003). Arzt und Patient müssen sich an Spritztechnik und Management der Hautreaktionen gewöhnen. Der Patient sollte in der Lage sein, das Medikament adäquat zu lagern, es korrekt zuzubereiten und sicher zu applizieren. Insbesondere bei lokalen kutanen Problemen (Hautrötungen oder Indurationen) lindern die Techniken in

Tabelle 2 die Beschwerden (Clotet 2004). Eine Desensibilisierungstherapie für Patienten mit Hautauschlag ist möglich (Shahar 2005).

Bei Reisen ins Ausland sollte der Patient auf Fragen nach den Spritzen im Gepäck vorbereitet werden. Ein Attest mit dem Vermerk, dass eine subkutan zu verabreichende Therapie verordnet wird, kann dabei hilfreich sein.

Tabelle 2: Empfehlungen zur Prävention und zum Management von „Injection Side Reactions“ (ISR) und anderer Komplikationen

<p>Injektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zubereitung der Lösung bei Raumtemperatur • Subkutan und langsam injizieren (nicht intramuskulär!) • Steriles Zubereitungs- und Injektionsverfahren (erst Hände waschen, Einmalhandschuhe benutzen, Injektionsstelle mit Alkoholtupfern reinigen, Nadel nicht berühren) • Nicht in bereits gerötete oder verhärtete Hautareale erneut injizieren • Unterschiedliche Injektionsstellen auswählen (abdominal, Oberschenkel, Oberarm) • Weder in die Gürtelregion noch zu nah am Bauchnabel injizieren • Leichte Massage der Region nach der Injektion
<p>Umgang mit Hautreaktionen</p> <p>1. Lokaler Schmerz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topisches Anästhetikum (z.B. Lidocaingel) • Systemisches Analgetikum (z.B. Ibuprofen oder Metamizol) • Kühlung der Haut mit coolpack (vor/nach der Injektion) <p>2. Juckreiz der Haut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Antihistaminika (z.B. Cetirizin) • Hautsalben (z.B. Neribas) – ohne weitere Beimengungen

Hämatologische Veränderungen

Die HIV-Infektion kann eine Panzytopenie verursachen. Eine stark dezimierte CD4-Zellzahl kann daher selten einmal durch eine ausgeprägte Leukopenie bedingt sein; dabei ist der prozentuale Anteil der CD4-Zellen bzw. die CD4/CD8-Ratio nahezu normal. Zudem haben einige antiretrovirale Substanzen (vor allem AZT) ein myelosuppressives Potential, was vor allem zu einer Anämie führen kann (De Jesus 2004). Wird AZT mit myelosuppressiven Medikamenten wie Cotrimoxazol, Pyrimethamin, Amphotericin B, Ribavirin oder Interferon kombiniert, kann sich die Myelosuppression verstärken. Kommt es unter AZT zu einer starken Anämie – die normalerweise in den ersten drei Monaten auftritt – so ist es umgehend abzusetzen. Mitunter sind sogar Transfusionen notwendig. Das MCV ist auch ohne Anämie unter AZT immer erhöht, es eignet sich daher bedingt als Adhärenz-Parameter. Zu beachten ist, dass die AZT-Dosis in Combivir® höher ist als im Einzelpräparat. Es kann sinnvoll sein, von Combivir® auf Retrovir® und Epivir® umzusteigen.

Gibt es bei fortgeschrittener HIV-Infektion oder bei vorbestehenden multiplen Resistenzen wenig Spielraum bei der Umstellung auf ein weniger myelosuppressives Regime, so kann Erythropoetin sinnvoll sein (Henry 2004). Eine vorherige Rücksprache mit der Krankenkasse ist zu empfehlen. Bei Beteiligung der weißen Zellreihe bleiben die CD4-Zellen bisweilen trotz optimaler Virussuppression nach anfänglichem Anstieg auf niedrigem Niveau. In diesen Fällen sollte AZT möglichst ersetzt werden. Aber auch unter Abacavir, Tenofovir und Indinavir sind Leukozytopenien beobachtet worden. Eine auffällige CD4-Zellzahl-Verringerung wurde unter TDF+DDI beobachtet (siehe *ART-Kapitel*). Zur Thrombozytopenie siehe das Kapitel *HIV-assoziierte Thrombozytopenie*.

Erhöhte Blutungsneigung

Bei hämophilen HIV-Patienten wurden unter PI-haltigen Therapien gehäuft spontane Blutungen in die Gelenke und Weichteile beobachtet. Selten kommt es zu intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen. Die Blutungskomplikationen traten einige Wochen nach Beginn der PI-Therapie auf (Review: Wilde 2000). Die Ursache für die erhöhte Blutungsneigung bleibt bisher unklar.

Unter Tipranavir wurden selten tödliche Hirnblutungen (13 Fälle bei 6.840 Behandelten) beobachtet. Die Blutungen traten im Median mehr als ein Jahr nach Beginn mit Tipranavir auf. Die meisten Patienten hatten weitere Risikofaktoren für Blutungen wie anamnestiche ZNS-Läsionen, Schädel-Hirntrauma, neurochirurgische Behandlungen, Koagulopathie, arterielle Hypertonie oder Alkoholabusus, oder sie nahmen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer ein. Ursache könnte die bei in-vitro- und in-vivo-Versuchen gesehene Inhibition der Thrombozytenaggregation sein (Graff 2007). Die Gerinnungsparameter dieser Patienten waren nicht verändert – eine Kontrolle unter Tipranavir ist daher nicht indiziert. Tipranavir sollte allerdings bei den oben genannten Risikofaktoren eher vermieden werden. Dies gilt auch bei gleichzeitiger Gabe von z.B. Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien. Die Patienten sollten auf das mögliche Blutungsrisiko hingewiesen werden.

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine durch mitochondriale Toxizität hervorgerufene sehr seltene, aber lebensgefährliche Komplikation. Sie tritt vorwiegend unter D4T und DDI auf, seltener auch unter AZT, ABC und 3TC (Garrabou 2009). Risikofaktoren sind Adipositas, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft, verminderte Kreatinin-Clearance, ein niedriger CD4-Nadir und eine zusätzliche Therapie mit Ribavirin oder Hydroxyurea (Bonnet 2003, Butt 2003, Wohl 2006).

Eine routinemäßige Laktatbestimmung ist nicht sinnvoll (Brinkman 2001, Vrouwenraets 2002). Indikationen für eine Laktatbestimmung bestehen dagegen bei symptomatischen Patienten, die über Müdigkeit, plötzlichen Gewichtsverlust, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen oder plötzliche Atemnot klagen; schwangeren Frauen mit einer NRTI-haltigen Therapie und Patienten, die nach einer Laktatazidose erneut auf ein NRTI-haltiges Regime gesetzt werden (Carr 2003).

Zur Pathogenese, Klinik und Behandlung siehe *Mitochondriale Toxizität*.

Literatur

- Albini L, Cesana BM, Torti C et al. A randomized, pilot trial to evaluate glomerular filtration rate by creatinine or cystatin C in naïve HIV-infected patients after tenofovir/emtricitabine in combination with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *JAIDS* 2012; 59:18-24.
- Antoniu T, Raboud J, Chirhin S, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med* 2005; 6:284-90.
- Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:960-3.
- Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *CID* 2001; 32:124-9.
- Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38:33-8.
- Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1324-8.
- Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:879-88.
- Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902.
- Brennan A, Evans D, Maskew M et al. Relationship between renal dysfunction, nephrotoxicity and death among HIV adults on tenofovir. *AIDS* 2011, 25:1603-1609.

- Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15:795-7.
- Brown TT, McComsey GA, da Silva BA, et al. Loss of Bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *JAIDS* 2009; 51:554-561.
- Bushen OY, Davenport JA, Bezerra Lima A, et al. Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in Northeast Brazil. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1764-70
- Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13:344-8.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001; 356:1423-30.
- Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia. *Lancet* 2001; 357:1412-4.
- Carr A. Lactic acidemia in infection with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S96-S100.
- Carr A and Amin J. Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS* 2009; 23:343-353.
- Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22:395-402.
- Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB. Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 11:843-50.
- Chubineh S, McGowan J. Nausea and vomiting in HIV: a symptom review. *Int J STD AIDS* 2008; 11:723-8.
- Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Medicine* 2010; 11:104-113.
- Clark SJ, Creighton S, Portmann B, et al. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol* 2002; 36:295-301.
- Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS* 2004; 18:1137-1146.
- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B on behalf of the THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378, 229 - 237.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:496-505.
- Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, et al. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS* 2007; 21:1431-1439.
- D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* 2000; 14:499-507.
- De Jesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1038-46.
- De Lazzari E, León A, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; 9:221-6.
- Fessel WJ. Impaired neurocognition in HIV-infected patients: antecedents and treatment. *AIDS* 2009; 23:1731-1733.
- Fessel WJ, Chau O, Leong D, et al. Association of osteonecrosis and osteoporosis in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011; 25:1877-1880.
- Foster R, Taylor C, Everall IP. More on abacavir-induced neuropsychiatric reactions. *AIDS* 2004; 18:2449.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191-201
- Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009; 23: 1971-1975.
- Garrabou G, Morén C, Miró O, et al. Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia. *JAIDS* 2009; 52:443-451.
- Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y et al. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22:744-748.
- Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus NNRTI-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 1:102-8.
- Graff J, von Hentig N, Kuczka K, et al. Significant effects of tipranavir on platelet aggregation and thromboxane B2 formation in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:394-9.
- Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, et al. Efficacy and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. *Infection* 2009; 37:250-5.
- Gutierrez S, Guillemi S, Jahnke N, et al. Tenofovir-based rescue therapy for advanced liver disease in 6 patients coinfecting with HIV and hepatitis B virus and receiving lamivudine. *Clin Infect Dis* 2008; 46:e28-e30.
- Haas DW, Heather JR, Richard BK, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18:2391-2400.
- Hansen AB, Mathiesen S, Gerstoft J. Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:389-92.
- Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2004; 3:121-9.
- Hendershot CS, Stoner SA, Simoni JM, et al. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *JAIDS* 2009; 52:180-202.

- Henry DH, Volberding PA, Leitz G. Epoetin Alfa for Treatment of Anemia in HIV-Infected Patients Past, Present, and Future. *J AIDS* 2004; 37:1221-7. Herzmann C and Arastéh K. Efavirenz induced osteomalacia. *AIDS* 2009; 23:274-275.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 9534:466-75
- Horberg M, Tang B, Towner W, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J AIDS* 2010;53:62-9.
- Huang J, Meixner L, Fernandez S, et al. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS* 2009; 23:51-7.
- Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 3:387-96.
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18:1074-6.
- Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS* 2007; 21:409-421.
- Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003; 362:859-68.
- Jamisse L, Balkus J, Hitti J, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J AIDS* 2007, 44:371-6.
- Kesseling AM, Wit FW, Sabin CA; et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23:1689-1699.
- Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed with urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19:2031-2033
- Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:173-182.
- Labarga P, Barreira P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009; 23:689-696.
- Lattuada E, Lanzafame M, Carolo G, et al. Does tenofovir increase efavirenz hepatotoxicity? *AIDS* 2008; 22:995.
- Lawson-Ayayin S, Bonnet F, Bernardin E, et al. Avascular necrosis in HIV-Infected patients: A case-control study from the Aquitaine Cohort, 1997-2002, France. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1188-93.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348:2186-95.
- Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, et al. Osteopenia in patients infected by the HIV. A case control study. *Joint Bone Spine* 2002; 69:482-5.
- Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 9581:29-38.
- Mallolas J. Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients—role of gender and CD4+ cell counts. *AIDS Rev* 2006; 8:238-9.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA B5701 Screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.
- Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS* 2006; 20:2233-6.
- Marcos Bravo MC, Ocampo Hermida A, Martinez Vilela J, et al. Hypersensitivity reaction to darunavir and desensitization protocol. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19:250-1.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15:71-75.
- McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007, 21:2473-2482.
- McKoy JM, Bennett CL, Scheetz MH, et al. Hepatotoxicity associated with long- versus short-course HIV-prophylactic nevirapine use: a systematic review and meta-analysis from the Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *Drug Saf* 2009; 32:147-58.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B et al on behalf of the ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378: 238-246.
- Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J AIDS* 2003; 33:41-6.
- Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S101-5.
- Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:167-72.
- Moyle G, Fletcher C, Brown H, et al. Changes in sleep quality and brain wave patterns following initiation of an efavirenz-containing triple antiretroviral regimen. *HIV Med* 2006, 7:243-7.
- Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21:1273-81.
- Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005, 28:53-66.
- Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010, 52:1143-55.
- Orkin C, Wang J, Bergin C, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:307-14.

- Ouagari Z, Tubiana R, Mohand HA, et al. Skin rash associated with atazanavir: report of three cases. *AIDS* 2006; 20:1207-8.
- Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS* 2009; 23:2425-2430.
- Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS* 2010; 24:109-14.
- Peters PJ, Stringer J, McConnell MS, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count ≥ 250 cells/ μ L among women in Zambia, Thailand and Kenya. *HIV Med* 2010; 11:650-60.
- Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009;13:1-9.
- Pineda JA, Santos J, Rivero A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 4:925-32.
- Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1002-12.
- Rachlis A, Clotet B, Baxter J, et al. Saftely, tolerability and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B od C co-infected patients in POWER1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007; 4:213-220.
- Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117:282-4.
- Robison LS, Westfall AO, Saag MS, et al. Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations. *AIDS Res*. 2008; 24: 1347-1355.
- Roling J, Schmid H, Fischereder M, et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1488-95.
- Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with AIDS: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e174-6.
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825-829.
- Saumoy M, Vidal F, Peraire J, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004; 18:1741-2.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; Feb 4. [Epub ahead of print]
- Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, et al. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 1:43:320-3.
- Shahar E, Moar C, Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction. *AIDS* 2005; 19:451.
- Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with elevated serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006; 7:34-8.
- Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22:1-13.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated Nevirapine or Efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C and B Infection. *Hepatology* 2002; 35:182-9.
- Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:183-94.
- Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S90-7.
- Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18:2277-84.
- The Grupo Estudio Syndrome Immunodeficiencias Adquirida 26/02 Study Group. Failure of cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: A double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J AIDS* 2004; 37:1276-1281.
- Torti C, Costarelli S, De Silvestri A, et al. Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+ T-cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients. *Drug Saf* 2007; 30:1161-9.
- Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER Cohorts. *Infection* 2009; 37:244-9.
- Turner MJ, Angel JB, Woodend K. The efficacy of calcium carbonate in the treatment of protease inhibitor-induced persistent diarrhea in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5:19-2.
- Van den Bout - van den Beukel CJ, Bosch ME, Burger D, et al. Toxic lopinavir concentrations in an HIV-1 infected patient taking herbal medications. *AIDS* 2008; 22:1243-4.
- Vrouenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. *Antivir Ther* 2002; 7:239-44.
- Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia* 2000; 6:487-90.
- Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 43:645-53.
- Wolf E, Blankenburg M, Bogner JR et al. Cost impact of prospective HLA-B*5701-screening prior to abacavir/lamivudine fixed dose combination use in Germany. *Eur J Med Res* 2010;15:145-51.
- Wyen C, Hendra H, Vogel M, et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:914-8.
- Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, et al. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006; 7:156-62.

8. Das Lipodystrophie-Syndrom

GEORG M. N. BEHRENS, REINHOLD E. SCHMIDT

Einleitung

Das Lipodystrophie-Syndrom ist eine mögliche Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie, das jedoch heute – unter den gebräuchlichen Therapiekombination fortschrittlicher Gesundheitssysteme – deutlich seltener findet. Es beinhaltet klinische und metabolische Veränderungen. Die metabolischen Störungen bergen mögliche kardiovaskuläre Risiken, und vor allem die physischen Veränderungen wirken sich ungünstig auf Lebensqualität und Adhärenz der Patienten aus. Der heterogene Phänotyp des Lipodystrophie-Syndroms erschwert nicht nur den Konsens über eine formale Definition, sondern auch die eindeutige klinische Diagnose und damit auch den Vergleich wissenschaftlicher Studien. Vieles deutet auf eine multifaktorielle Genese hin, in der sowohl die HIV-Infektion, ART als auch patienteneigene Faktoren eine Rolle spielen.

Therapeutische Strategien zeigten bisher entweder keinen oder nur begrenzten Erfolg. Die Behandlungsversuche umfassen generelle Empfehlungen (Diät, körperliche Betätigung etc.), einen Wechsel der ART (z. B. Ersatz des PIs durch NNRTIs oder von D4T oder AZT durch andere NRTIs) sowie die Therapie mit metabolisch wirksamen Medikamenten. Basierend auf der derzeitigen Datenlage werden in diesem Kapitel Pathogenese, Diagnostik und Behandlungsversuche beschrieben.

Klinik

Bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie wurde schon in den ersten Publikationen der Begriff „Lipodystrophie-Syndrom“ für einen Symptomenkomplex bestehend aus Fettverteilungsstörungen und metabolischen Veränderungen vorgeschlagen (Carr 1998). Eine einheitliche Definition oder eine validierte Klassifizierung liegen aber nicht vor. Welche Veränderungen also das Lipodystrophie-Syndrom bei HIV-Infektion umfasst und welche Symptome zur Diagnose vorliegen müssen, bestimmt oft die individuelle Interpretation mehr als ein gemeinsamer Konsens.

Klinisch imponiert der variabel ausgeprägte Verlust subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie) vor allem im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten. Der subkutane Fettverlust kann isoliert oder zusammen mit einer Akkumulation von viszeralem Fettgewebe auftreten und ist meist persistent (Grunfeld 2010). Die zentrale Fettleibigkeit kommt auch isoliert vor, und im Laufe der Zeit kann eine Verfettung der Muskulatur und Leber hinzukommen. Nach Einführung der PIs wurden atypische Fettpolster im dorsozervikalen Bereich (sog. „Stiernacken“ oder „buffalo hump“) oder am Bauch beobachtet (Carr 1998), die heute jedoch nur noch sehr selten auftreten. Es gibt gute Hinweise dafür, dass die klinischen Komponenten des Lipodystrophie-Syndroms – Lipoatrophie, zentrale Adipositas oder die Kombination von beidem – Ausdruck unabhängiger Entwicklungsprozesse sind (Behrens 2000, John 2001).

Die Prävalenz des sichtbaren HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wurde in älteren Querschnittsuntersuchungen mit 30–50 %, in einer prospektiven Studie mit 17 % nach 18 Monaten angegeben. Es kann prinzipiell unter fast allen Medikamentenkombinationen auftreten, neuere Regime führen jedoch offenbar deutlich seltener zu Fettverteilungsstörungen. Die Inzidenz für einen messbaren, aber klinisch nicht evidenten peripheren Fettgewebsverlust (mehr als 20 %) liegt pro Jahr in der Erstlinientherapie heute bei lediglich 5–10 % und scheint weniger progredient

danach. Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt jedoch mit der Therapiedauer ebenso wie mit dem Alter der Patienten und dem Ausmaß des Immundefekts (John 2001). Kinder können ebenso betroffen sein wie Erwachsene.

Verbunden mit den körperlichen Veränderungen sind häufig – aber nicht obligat – komplexe metabolische Veränderungen. Dazu gehören periphere und hepatische Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, erhöhte freie Fettsäuren und niedriges „high-density lipoprotein“ (HDL). Nicht selten gehen diese metabolischen Phänomene einer klinischen Fettverteilungsstörung voraus. Die Prävalenz der Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörungen liegt in der Literatur je nach Studiendesign und Evaluationsverfahren bei 20 bis 50 % und ist bei Patienten mit abnormaler Fettverteilung und höherem Lebensalter am höchsten (Carr 1998, Walli 1998, Behrens 1999, Carr 1999, Hasse 2011). Die Prävalenz für den Diabetes mellitus ist mit 1–6 % deutlich niedriger, die Inzidenz war um das Jahr 2000 – nach Einführung der PIs – am höchsten, liegt aber noch immer höher als in seronegativen Kontrollkollektiven (Capeau 2012).

Hyperlipidämien sind eine häufige Begleiterscheinung der antiretroviralen Therapie, vor allem unter geboosterten PIs. Der Integraseinhibitor Raltegravir, der CCR5-Antagonist Maraviroc oder auch Rilpivirin sowie die sich noch in der Erprobung befindlichen Integraseinhibitoren Elvitegravir und Dolutegravir, haben nach ersten Beobachtungen nur wenig Einfluss auf die Serumlipide (DeJesus 2010, Sax 2012). Auf das bei vielen HIV-Patienten niedrige HDL haben die meisten Kombinationstherapien offenbar ebenfalls keinen weiteren negativen Einfluss, vor allem Viramune hat wiederholt in Studien zum positiven Anstieg vom HDL beigetragen. Hypertriglyzeridämien sind häufiger und ausgeprägter zu beobachten als Erhöhungen des Gesamtcholesterins. Beide Formen treten auch als kombinierte Hyperlipidämien auf. Sie bleiben unter unveränderter ART meist nach einer kurzen Progredienz auf einem individuellen Plateau konstant.

Dyslipidämien sind unter allen zugelassenen PIs beschrieben worden, die Ausprägung variiert jedoch: so scheint Atazanavir und Darunavir weniger oft metabolische Komplikationen zu verursachen als Lopinavir. Ritonavir löst relativ häufig Hypertriglyzeridämien aus, die in ihrer Ausprägung mit der Dosis korrelieren. Lopinavir führte in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterins um 18 % und einem Anstieg der Triglyzeride um 40 % (Montes 2005). Typisch für therapieassoziierte Dyslipidämien sind eine Erhöhung des „low-density lipoprotein“ (LDL) und besonders der „very low-density lipoprotein“ (VLDL) bzw. eine Erhöhung von Apolipoprotein B, CIII und E. Erhöhungen des Lipoproteins (a) sind unter PI-Therapie ebenfalls beobachtet worden (Behrens 1999, Carr 1998).

Hypercholesterinämien treten auch unter Efavirenz auf. In der Gilead 903-Studie wurden zudem unter D4T+3TC+Efavirenz signifikant höhere LDL-Konzentrationen beobachtet als unter Tenofovir+3TC+Efavirenz. Weitere Studien sprechen dafür, dass Tenofovir offenbar einen leichten lipidsenkenden Effekt hat, der sich aber neben dem „schlechteren“ Gesamtcholesterin und LDL auch auf das „gute“ HDL auswirkt (Randell 2010). Schließlich kann schon die asymptomatische HIV-Infektion mit Störungen des Lipidstoffwechsels verbunden sein. Im Verlauf der Erkrankung fallen bei unbehandelten Patienten oft die Gesamtcholesterinwerte und HDL-Werte kontinuierlich, und milde Hypertriglyzeridämien sind nicht selten. Letztere sind wahrscheinlich durch erhöhte Zytokinkonzentrationen (TNF α , IFN γ) sowie eine vermehrte Lipogenese bei beeinträchtigter postprandialer Triglyzerid-Clearance verursacht.

ART, Lipodystrophie, kardiovaskuläres Risiko

Die Fettverteilungsstörungen ähneln, zusammen mit den serologischen Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, sehr der Konstellation des so genannten „metabolischen Syndroms“. Über Kriterien und Konsequenzen der Diagnose eines metabolischen Syndroms ist in der Fachwelt ein heftiger Streit entbrannt. Einigkeit besteht aber darüber, dass zentrale Adipositas, Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie (hohes LDL, niedriges HDL, hohes Lp(a), Hypertriglyzeridämie) sowie Gerinnungsstörungen (Hyperkoagulabilität) etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren sind.

Die meisten größeren, oft retrospektiven und aus Krankenunterlagen erhobenen Untersuchungen zeigen eine insgesamt geringe Zunahme an kardiovaskulären Ereignissen unter ART. So stiegen in einer amerikanischen Studie an über 5.600 ambulanten HIV-Patienten zwischen 1993 und 2001 nach Einführung der PIs die Raten von Angina pectoris, Myokardinfarkten und zerebrovaskulären Ereignissen (Holmberg 2002). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine französische Studie (Mary-Krause 2003). Da mikrobielle Translokation aus dem Darm und die daraus resultierenden chronischen Entzündungsprozesse als ein wichtiger pathogenetischer Faktor in der HIV-Infektion angesehen werden, rückt auch die Atherosklerose als eine inflammatorischer Prozess wieder in den Diskussionsmittelpunkt (Kelesidis 2012). In der Auseinandersetzung um den Zeitpunkt des ART-Beginns wird ebenfalls angeführt, dass die HIV-Replikation und der beginnende Immundefekt ungünstig für die Atheroskleroseentwicklung sind und deshalb für einen früheren Therapiebeginn ab 500 CD4-Zellen/ μ l sprechen (Klein 2011). Verlässlich klinische Daten zur Frage, ob ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei Patienten mit z.B. 350 bis 500 Helferzellen/ μ l mit einer ART günstig beeinflusst werden kann, liegen freilich nicht vor.

Die größte prospektive Studie über Myokardinfarkte bei HIV-Patienten berücksichtigte elf große Kohorten aus drei Kontinenten mit mehr als 23.000 HIV-Patienten (D:A:D, Data Collection on Adverse events of anti-HIV Drugs). Sie fand ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte innerhalb der ersten 7 Jahre nach Beginn einer ART (Friis-Møller 2003, El-Sadr 2005). Die Inzidenz der Myokardinfarkte stieg pro 1.000 Patientenjahre von 1,39 in unbehandelten Patienten über 2,53 (bei weniger als einem Jahr ART) auf bis zu 6,07 bei Patienten, die mindestens 6 Jahre behandelt wurden. Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren verblieb ein 1,17-fach erhöhtes Infarktrisiko pro zusätzlichem Jahr ART (El-Sadr 2005). Nicht überraschend war, dass Rauchen, eine KHK, ein Diabetes mellitus oder hohe Cholesterinspiegel ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden waren. Später zeigte die D:A:D Studie einen unabhängigen Beitrag der PIs und der Triglyzeride zu Myokardinfarkten (Worm 2011). Nach Kontrolle für die Exposition zu anderen Medikamentenklassen und etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren (außer Lipiden) betrug das relative Infarktrisiko pro Jahr einer PI-Therapie 1,16 (95 % Konfidenzintervall 1,10 bis 1,23). Das relative Risiko betrug pro Jahr einer NNRTI-Therapie nur 1,05 (0,98 bis 1,13). Nach Adjustierung für die Serumlipidwerte reduzierte sich das relative Risiko pro Jahr PI oder NNRTI auf 1,10 bzw. 1,00. So ist also eine PI-Therapie, speziell die Behandlung mit Lopinavir oder Indinavir (Worm 2010), über die Zeit mit einem Anstieg des Myokardinfarktrisikos verbunden, was zum Teil über die Lipide erklärbar ist (Friis-Møller 2007). Atazanavir scheint diese Assoziation nicht aufzuweisen (d'Arminio Monforte 2012). Einige Ergebnisse deuten darauf hin, dass vor allem Patienten mit einem ohnehin schon erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil signifikant vermehrt Myokardinfarkte erleiden, wenn sie in den letzten sechs Monaten mit Abacavir (oder DDI) behandelt wurden (D:A:D 2008). Offensichtlich war dieses Risiko nicht durch die zugrunde liegenden Risikofaktoren erklärt und nach Beendigung der Abacavir-

therapie nicht mehr nachweisbar (Behrens 2010). Allerdings konnten nicht alle Kohortenuntersuchungen diese Assoziation bestätigen (Lang 2011, Behrens 2011). Nach einer Meta-Analyse prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien zu Abacavir, zeichnet sich ab, dass das Risiko bei den in diesen Studien meist jungen Patienten mit niedrigem KHK-Risiko zu Beginn einer ART offenbar kaum relevant ist (Cruciani 2011). Viele Experten empfehlen, bevorzugt bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham Risk Score > 20 %) Alternativen für Abacavir zu berücksichtigen, um eine effektive Virussuppression zu erreichen.

Die SMART-Studie (El Sadr 2006) überraschte mit der Beobachtung, dass Patienten mit Therapiepausen ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen hatten (HR 1,6, 95% Konfidenzintervall 1,0–2,5; $p=0,05$). Weitere Studien deuten darauf hin, dass diese Patienten erhöhte Werte von Interleukin-6 und D-Dimeren und damit Zeichen einer vermehrten Immunaktivierung aufwiesen, die zu den kardiovaskulären Komplikationen vielleicht beigetragen haben.

Einige Studien beschrieben mit Hilfe sonografischer Techniken vermehrt atherosklerotische Veränderungen unter ART, insbesondere unter PIs, und stärkten damit die D:A:D-Daten (Currier 2005). Neue Daten zeigen aber auch eindrucksvoll, dass schon die HIV-Infektion zu einer deutlichen Endothelfunktionsstörung und proatherogener Konstellation führen kann (Grunfeld 2009). Auf die zentrale Frage, bei welchem HIV-Patienten zu welchem Zweck und mit welchem Erfolg eine Intervention ratsam ist, gibt es derzeit jedoch keine eindeutige Antwort. Aktuelle Empfehlungen finden sich z.B. bei der European AIDS Clinical Society (www.eacs.eu). Zwar ist die Annahme nicht völlig unbegründet, dass eine Hyperlipidämie bei HIV-Patienten ähnliche Langzeitkonsequenzen hat, aber schon die Dauer der Hyperlipidämie oder der Einfluss der Therapieumstellungen im Laufe einer langen HIV-Behandlung könnten die Risikokalkulation für die nächsten 10 Jahre beeinflussen (Behrens 2005). Über mögliche Arzneimittelinteraktionen liegen bislang nur unzureichende Ergebnisse weniger Pilotstudien vor. Die Evaluation bestehender oder kumulierender Risikofaktoren vor und während ART gewinnt aber zunehmend an Bedeutung, zumal die ART per se auf jeden Fall einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor deutlich erhöht: das Alter der Patienten.

Pathogenese

Für das Verständnis der komplexen Stoffwechselveränderungen ist es hilfreich, Teilaspekte des Lipodystrophie-Syndroms gesondert zu betrachten (Adipozyten/Fettverteilung, Hyperlipidämie, Kohlenhydratstoffwechsel). Darüber hinaus ist es nicht als ein stereotypes und monokausales Syndrom anzusehen, sondern eher als eine Zusammensetzung diverser klinischer Veränderungen. Aus den bisherigen Studien sind vermutlich zwei grundlegende Annahmen gerechtfertigt: Erstens sind Lipoatrophie und Lipoakkumulation wahrscheinlich nicht (oder nur teilweise) Ergebnisse gemeinsamer pathophysiologischer Prozesse; zweitens haben NRTIs, NNRTIs und PIs unterschiedlich ausgeprägte, wahrscheinlich überschneidende, sicher aber synergistische Effekte (Nolan 2001, Mallon 2003).

NRTIs und Lipodystropie

Die Fettverteilungsstörungen unter NRTIs unterscheiden sich von denen, die vorwiegend unter PIs auftreten. So ist der periphere, subkutane Fettverlust die dominierende klinische Erscheinung vor allem unter Thymidinanaloga. Dagegen ist die Zunahme des abdominalen Fettgewebes unter NRTIs, obwohl in geringem Maße in einigen Studien beobachtet, deutlich geringer als unter PIs (Mallal 2000).

In ACTG 5142 wurde das Auftreten eines mindestens 20%igen peripheren Fettverlustes bei 753 Patienten untersucht, die entweder mit Efavirenz (+2 NRTIs), Lopinavir (+2 NRTIs) oder Efavirenz+Lopinavir behandelt wurden (Haubrich 2009). Erneut zeigte sich die ausgeprägte Assoziation zwischen D4T und AZT und der peripheren Lipoatrophie; allerdings hatten in der univariaten Analyse signifikant weniger Patienten unter Lopinavir (17 %) als unter Efavirenz (32 %) einen peripheren Fettverlust. Patienten mit Efavirenz+Lopinavir hatten die niedrigste Rate (9 %). Ob Efavirenz einen unabhängigen Effekt auf diese frühe Form der Lipoatrophie hatte oder Lopinavir einen protektiven Effekt ausübt, ist unklar. In Hinblick auf die metabolische Komponente ist ein unabhängiger Effekt von NRTIs auf den Lipidmetabolismus geringer.

NRTIs können zur Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen. Auch sind milde Anstiege von Triglyzeriden, LDL und ein weiterer Abfall von HDL unter NRTIs möglich. Die Gabe von z. B. D4T zu einer bestehenden Zweifach-PI-Behandlung führt zwar zu keinem (weiteren) Anstieg von Cholesterin oder Triglyzeriden, doch finden sich in der Gilead 903-Studie Hinweise darauf, dass D4T in Kombination mit 3TC+Efavirenz Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie begünstigt.

Erklären lassen sich lipodystrophe Veränderungen vielleicht durch die mitochondriale Toxizität bzw. die so genannte „pol- γ -Hypothese“ (Brinkman 1999; siehe auch das folgende Kapitel). Zur Aufrechterhaltung der bioenergetischen Funktionen in allen metabolisch aktiven Zellen ist eine kontinuierliche Polymerase γ -vermittelte mitochondriale (mt) DNA-Synthese notwendig. Die mitochondriale DNA-Polymerase- γ hat sowohl eine DNA- als auch RNA-abhängige DNA-Polymeraseaktivität. Letztere ist wahrscheinlich Grund für die HIV-Reverse-Transkriptase-Aktivität und damit die Inhibition durch NRTIs. Mechanismen der NRTI-induzierten mitochondrialen Dysfunktion beinhalten kompetitive Inhibition mit resultierender mtDNA-Depletion, Einbau in mtDNA mit vorzeitigem Kettenabbruch, Beeinträchtigung mitochondrialer Enzyme, Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung und Apoptoseinduktion. Es gilt als sicher, dass diese Mechanismen auch weiteren NRTI-Nebenwirkungen mit anderen Organmanifestationen zugrunde liegen (z. B. Myopathie, Hyperlaktämie, mikrovesikuläre Steatose, Steatohepatitis mit Laktatazidose). Es wird aber immer deutlicher, dass zusätzlich Faktoren eine Rolle spielen, da mtDNA Verlust und mitochondriale Dysfunktion im Fettgewebe auch bei unbehandelten Patienten beobachtet wurden (Garrabou 2011) und die Messungen von mtDNA im Blut nur wenig Aussagekraft für Fettgewebsveränderungen hatten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass noch zusätzliche oder alternative Mechanismen, wie z. B. die Störung der Genregulation von Mitochondrien und Adipozyten an der Entstehung einer Lipoatrophie beteiligt sind (Mallon 2005).

Proteaseinhibitoren und Lipodystrophie

PIs sind vor allem für die metabolischen Veränderungen des Lipodystrophie-Syndroms verantwortlich. In vielen Studien stiegen die Triglyzeride und triglyzeridreichen Lipoproteine (VLDL), begleitet von LDL-Erhöhungen, nach Beginn einer PI-Behandlung an und besserten sich nach Beendigung oder Ersatz durch zum Beispiel Abacavir oder Nevirapin. Häufig werden die hyperlipämischen Veränderungen von Hyperinsulinämie und Insulinresistenz begleitet. *In vitro* Experimente zeigen, dass Saquinavir, Indinavir und Ritonavir über eine Inhibition der humanen Proteasomen die Degradierung von Apolipoprotein B (ApoB) beeinflussen und es unter hohen Spiegeln von Fettsäuren dann zu einer vermehrten zellulären Ausschüttung von ApoB kommt (Liang 2001). Isotopenuntersuchungen *in vivo* zeigen, dass es unter PIs zu einem drastisch erhöhten Umsatz freier Fettsäuren mit erhöhter Lipolyse und ein-

geschränkter Clearance Triglyzerid-reicher VLDL und Chylomikronen kommt (Sekhar 2002). Diese Phänomene weisen auf einen gestörten insulingesteuerten postprandialen Lipidmetabolismus hin, da Insulin normalerweise die Aufnahme freier Fettsäuren sowie die Triglyzeridsynthese steigert, die Fettoxidation zugunsten der Glukoseoxidation bremst und die Lipolyse inhibiert. Es ist aber nicht völlig geklärt, ob initial eine gestörte Insulinwirkung zur Störung des Lipidhaushaltes führt oder umgekehrt. Sicherlich können die Lipidstörungen, insbesondere die erhöhten freien Fettsäuren maßgeblich zum Ausmaß der peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur beitragen (van der Valk 2001, Gan 2002, Meininger 2002, Torriani 2005). Zahlreiche *in vitro* Untersuchungen haben gezeigt, dass nahezu alle PIs direkt Insulinresistenz in Adipozyten verursachen können. Vierwöchige Kurzzeitbehandlungen, ja sogar einmalige Gaben von Indinavir führten in gesunden Probanden zu einer akut reduzierten insulinvermittelten Gesamtkörper-Glukoseaufnahme – gemessen im sog. „hyperinsulinämisch-euglykämischen clamp“ (Noor 2001). Ein wahrscheinlicher Mechanismus ist dabei die Inhibition von Glukosetransportmolekülen (GLUT4) (Murata 2002, Noor 2002). Unter Umständen tragen auch Störungen der Insulinfreisetzung zur gestörten Glukosehomeostase bei (Koster 2003). Andere Mechanismen, z. B. eine beeinträchtigte Glukosephosphorylierung können während der Entwicklung lipodystropher Veränderungen hinzukommen (Behrens 2002). Die periphere Insulinresistenz trägt möglicherweise auch zu einer weiteren Erhöhung des Ruheenergieumsatzes bei.

HIV und Wirtsfaktoren

Zahlreiche Studien haben zusätzliche Veränderungen bei Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom beschrieben, die pathogenetisch vermutlich relevant, jedoch ursächlich noch nicht genau zugeordnet sind (Addy 2003). So korrelierten die Konzentrationen von Adiponektin und Leptin, zwei von Adipozyten freigesetzten Substanzen, in zahlreichen Studien mit Parametern der Fettverteilungsstörungen und des Glukose- und Fettmetabolismus (v.rophie). Eine Hypoadiponektinämie könnte als primärer Faktor zur Lipodystrophie und Insulinresistenz beitragen. Auch für Konzentrationen von $TNF\alpha$, oder die Genexpression von PPAR- γ , PPAR- γ co-activator 1 (PGC-1), IL-6, und CD45 sind Veränderungen im Blut oder Fettgewebe von Lipodystrophie-Patienten beschrieben worden (Kannisto 2003, Lihn 2003). Faktoren, die den Medikamentenmetabolismus beeinflussen (Domingo 2011) und weitere genetische Prädispositionen in pathogenetisch plausiblen und anderen Genen sowie hormonelle Faktoren und Proteine von HIV (Montes 2010, Pinti 2010, Wangsomboonsiri 2010, De Luca 2012, Diaz-Delfin 2012, Egana-Gorroneo 2012, Gasparatto 2012) scheinen ebenfalls beizutragen.

Diagnostik

Über die Frage, welche metabolischen Parameter wie häufig und vor allem mit welcher Konsequenz bei HIV-Patienten gemessen werden sollen, gehen die Auffassungen auseinander. Die Diagnose basiert daher im klinischen Alltag meist auf den Symptomen und Beschreibungen der Patienten. Je schlimmer und rascher die Veränderungen, desto leichter die Diagnose. Das mag für den klinisch erfahrenen HIV-Behandler oft ausreichen, für die Planung und Interpretation klinischer Studien ist es fatal. Überdies entwickelt sich das Lipodystrophie-Syndrom oft als ein schleicher Prozess, der schon lange vor klinischen Symptomen begonnen hat. Auch gibt es keine objektiven Methoden, die unzweifelhaft die Diagnose erlauben – zu groß sind interindividuelle Schwankungen im Hinblick auf eine „normale“ Ver-

teilung von peripherem und zentralem Fettgewebe. Dennoch kann regionales Fett mittels „dual energy x-ray absorptiometry“ (DEXA), CT, MRT oder Sonografie bestimmt werden. Mit diesen Methoden sind Veränderungen der Fettverteilung im Vergleich zu Kontrollgruppen schon messbar, bevor sie klinisch manifest werden. Einfacher – aber auch ungenauer – sind anthropometrische Methoden wie Messungen des Taillenumfangs (waist circumference) oder des Taillen-Hüft-Quotienten (waist-to-hip ratio).

Bildgebende Techniken reichen von sagittalen Scans des Abdomens oder der Extremitäten bis hin zu komplexen dreidimensionalen Rekonstruktionen. Sie sind oft nicht verfügbar, technisch aufwendig, teilweise sehr kostspielig und für die Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms nicht standardisiert. Die DEXA hat sich z. B. in epidemiologischen Studien als wertvoll für die Messung des Extremitätenfetts erwiesen, kann jedoch am Stamm nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fett unterscheiden. Sie misst Knochen, Muskeln und Fettgewebe aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichten bzw. Strahlendurchlässigkeit. Zusammenfassend sind DEXA, CT und MRT bis auf Ausnahmesituationen (atypische Fettpolster wie z. B. Stiernacken oder zur Differentialdiagnose raumfordernder maligner Prozesse oder Infektionen etc.) nur in klinischen Studien sinnvoll. Eine Messung der Körperzusammensetzung durch eine Bioimpedanzanalyse ist für die Diagnose von Fettverteilungsstörungen ungeeignet. Mit Hilfe einiger bildgebenden Methoden hat eine große internationale Multicenterstudie Kriterien zur Definition des Lipodystrophie-Syndroms zusammengefasst (Carr 2003). Dieses Modell ist jedoch vorwiegend für wissenschaftliche Studien sinnvoll (siehe auch www.med.unsw.edu.au/nchecr). In Phase II und III-Studien zu neuen Medikamentenkombinationen ist es heute üblich, in einer Auswahl von Patienten mittels DEXA den Verlust an peripherem Fettgewebe zu quantifizieren und kategorisieren (10 % oder 20 % Verlust), um das „Lipoatrophie-Potential“ einer Therapie einzuschätzen.

Patienten sollten routinemäßig auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, arteriellen Hypertonus, Adipositas und Diabetes mellitus befragt bzw. untersucht werden. Wichtig ist, auch die Familienanamnese zu berücksichtigen. Für die aussagekräftige Messung von Triglyzeriden und Cholesterin sollte der Patient nüchtern sein (minimal 8 Stunden nach letzter Nahrungsaufnahme). Sie ist vor Therapiebeginn und mindestens alle ca. 6 Monate nach Beginn der ART zu empfehlen. Bei persistierender Hypercholesterinämie sollten LDL und HDL bestimmt werden (www.eacs.eu).

Die Nüchtern glukose sollte routinemäßig bei allen HIV-Patienten bestimmt werden. Ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) ist ein adäquates Verfahren zur Messung einer Insulinresistenz oder Glukosetoleranzstörung. Er erscheint angebracht bei dem Verdacht auf eine periphere Insulinresistenz wie z. B. bei Adipositas (BMI > 27 kg/m²), früherem Gestationsdiabetes oder Nüchtern glukosewerten zwischen 110 und 126 mg/dl („impaired fasting glucose“). Screening von HbA1c Werten ist deutlich weniger verlässlich als bei seronegativen Patienten (Kim 2009, Eckhardt 2011).

Die Diagnose eines Diabetes mellitus ergibt sich bei einer Nüchtern glukose über 126 mg/dl, bei Glukosewerten über 200 mg/dl gleich ob nüchtern oder nicht, oder einem 2-Stunden-Wert im OGTT von über 200 mg/dl. Immer sollten auch andere auslösende bzw. verstärkende Faktoren einer Dyslipidämie und/oder Insulinresistenz berücksichtigt werden (Alkohol, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Nieren- und Lebererkrankungen, Hypogonadismus, Begleitmedikation wie z. B. Steroide, Beta-blocker, Thiaziddiuretika etc.).

Therapie

Die bisherigen Versuche, die körperlichen Veränderungen z. B. durch Therapieumstellung zu verbessern oder gar rückgängig zu machen, waren nur eingeschränkt erfolgreich. Besonders der periphere Fettverlust scheint therapieresistent zu sein, Besserungen zeigen sich oft erst nach Monaten bis Jahren. Die metabolischen Veränderungen ließen sich dagegen eher günstig beeinflussen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Therapeutische Optionen bei HIV-assoziiertes Lipodystrophie und metabolischen Komplikationen

Allgemeine Maßnahmen (Diät, körperliche Betätigung, Nikotinentwöhnung)
 Umstellung der ART – Ersatz des Proteaseinhibitors, Ersatz des Thymidinanalogs
 Statine, z. B. Atorvastatin (Sortis®) oder Pravastatin (Pravasin®)
 Fibrate, z. B. Gemfibrozil (Gevilon®) oder Bezafibrat (Cedur®)
 Metformin (z. B. Glucophage®)
 Glitazone (z. B. Pioglitazon®)
 Rekombinante humane Wachstumshormone (z. B. Serostim®) oder Analoga (z. B. Tesamorelin®)
 Chirurgische Maßnahmen

Der klinische Nutzen einer lipidsenkenden oder insulinsensitivierenden Therapie für Patienten mit HIV-assoziiertes Lipodystrophie ist durch die derzeitige Studienlage nicht belegt. Aktuelle Therapieempfehlungen sind von der Europäischen AIDS-Gesellschaft (EACS) präsentiert worden und im Internet verfügbar (www.eacs.eu). Prinzipiell sollten alle kardiovaskulären Risikofaktoren (arterieller Bluthochdruck, Glukose- und Lipidstoffwechsel) berücksichtigt und ggf. behandelt werden.

Es empfiehlt sich bei jedem Patienten vor und 6 Monate nach der Einleitung oder Umstellung einer ART ein Profil aus mindestens Cholesterin, HDL und Triglyzeriden (nüchtern), wenn möglich auch mit LDL. Die zusätzliche Ermittlung von Risikofaktoren ist wichtig für die therapeutischen Überlegungen und immer sollten auch nicht-medikamentöse Therapieversuche unternommen werden

Zu den Risikofaktoren zählen Zigarettenkonsum, arterieller Bluthochdruck (≥ 140 mm Hg) oder antihypertensive Therapie, HDL < 40 mg/dl, KHK in der Familienanamnese (männlicher Verwandter ersten Grades < 55 Jahre, weiblicher Verwandter ersten Grades < 65 Jahre) und Alter (> 45 Jahre für Männer, > 55 Jahre für Frauen). Ab einem HDL von mindestens 60 mg/dl kann ein Risikofaktor abgezogen werden. Es lässt sich nun ein 10-Jahres Risiko basierend auf den Daten Framingham Heart Study kalkulieren (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atp/iii/calculator.asp>).

Wenn dieses Risiko über 20 % liegt, sollte eine Ernährungsanpassung und Bewegungstherapie bzw. die Umstellung der ART erwogen werden. Liegt eine KHK bzw. ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, ist darüber hinaus eine lipidsenkende Therapie zu empfehlen. Die aktuellen EACS-Guidelines (EACS 2011) empfehlen Gesamtcholesterinwerte von < 190 mg/dl (< 5 mmol/l) als Standard, optimal wären für Patienten mit KHK oder Diabetes Werte < 155 mg/dl (< 4 mmol/l). Für das LDL-Cholesterin sollten gewöhnlich Werte < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) bzw. im besten Fall bei Patienten mit KHK oder Diabetes von < 80 mg/dl (< 2 mmol/l) erreicht werden.

Allgemeine Maßnahmen

Diätetische Maßnahmen werden allgemein als erste Therapieoption der Hyperlipidämie empfohlen, und zwar vor allem bei Hypertriglyzeridämie). Sie sollten möglichst auch jede medikamentöse Lipidsenkung begleiten. Dazu gehört z. B. die Reduktion des Fettanteils an der Gesamtkalorienaufnahme auf 25–35 %, sowie die

Reduktion bzw. Vermeidung von Alkohol und Fruchtsaftgetränken (schnellresorbierbare Zucker). Eine Ernährungsberatung des Patienten und ggf. der Lebenspartner ist erstrebenswert, insbesondere für Patienten mit extremer Hypertriglyzeridämie (> 1000 mg/dl) wegen der Gefahr einer Pankreatitis (v.a. bei positiver Anamnese oder weiteren Risikofaktoren). Zu den weiteren Maßnahmen zählen der Ersatz von tierischen Fetten durch Omega-3 gesättigte Fettsäuren, wie in Fischölprodukten (De Truchis 2007), oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie in Olivenöl. Regelmäßige körperliche Aktivität kann sich günstig auf Triglyzeride, Insulinresistenz und evtl. auch abnormale Fettverteilung auswirken und ist unbedingt zu empfehlen. Regelmäßiges körperliches Ausdauertraining, kombiniert mit einer Ernährungsumstellung, reduzierte bei HIV-Patienten die Cholesterin- und Triglyzerid-Werte um 11–18 % bzw. 25 % (Barrios 2002, Driscoll 2004). Nikotinabusus ist zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos strikt zu vermeiden und bei HIV-Patienten effektiv (Petoumenos 2010).

Spezifische Maßnahmen

Da PIs eine bedeutende Ursache für die metabolischen Nebenwirkungen sind, liegt es nahe, sie gegen alternative antiretrovirale Medikamente auszutauschen. Tatsächlich hat der Wechsel zu einer Dreifach-NRTI oder 2 NRTI+1NNRTI-Kombination in einigen sogenannten „Switch-Studien“ eine Verbesserung (selten Normalisierung) von Serumlipiden und/oder Insulinresistenz gebracht (siehe Kapitel *Antiretrovirale Therapie*). Die lipodystrophen Veränderungen zeigten sich dagegen klinisch auch nach Monaten meist unbeeinflusst oder nur wenig gebessert, und nur in der bildgebenden Diagnostik ergaben sich leichte Verbesserungen. Im erfolgreichsten scheint der Ersatz von D4T durch z. B. Tenofovir oder Abacavir (Moyle 2006) bzw. eine Therapie ganz ohne NRTI zu sein (Tebas 2009). Die Gabe von Uridine (NucleomaxX®) hatte keinen günstigen Einfluss bei Patienten mit Lipoatrophie (McComsey 2010). Die günstigsten metabolischen Verbesserungen mit Rückgang der Hyperlipidämie und Insulinresistenz zeigten sich bei einem Wechsel zu Nevirapin bzw. dem Ersatz von D4T in der Therapiekombination mit Abacavir oder Tenofovir. Auch innerhalb der Gruppe der PIs sind Umstellungen möglich, bei einer ausgeprägten Hyperlipidämie z. B. auf Atazanavir, ohne dass man ein virologisches Versagen von zuvor effektiv behandelten Patienten befürchten müsste (Moebius 2005, Mallolas 2009). Diese Wechseloptionen sind jedoch nicht immer erfolgreich und können nicht generell empfohlen werden. Die Entscheidung dazu muss im Hinblick auf die antiretrovirale Vortherapie, Viruslast und Resistenzsituation sowie den klinischen Wert des angestrebten „metabolischen Zieles“ individuell abgewogen werden. So war in nahezu allen Switch-Studien eine mehrmonatige Virussuppression wesentliche Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie.

HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine) sind in Pilotstudien erfolgreich zusammen mit Ernährungsumstellungen bei HIV-Patienten v.a. mit Hypercholesterinämie eingesetzt worden. Aufgrund gemeinsamer Metabolisierungswege von PIs (sowie Itraconazol, Erythromycin, Diltiazem u.v.a.m.) und vieler Statine über das Cytochrom P450 3A4 sind jedoch unerwünschte Medikamentenwirkungen (Leber- und Muskelenzym erhöhungen etc.) durch einen massiven Anstieg der Statinspiegel möglich. Begrenzte pharmakokinetische Studien empfehlen den vorsichtigen Einsatz von z. B. täglich 10 mg Atorvastatin (Sortis®), 20 mg Pravastatin (Pravasin®) oder 40 mg Fluvastatin (Local®). Die Dosis kann vorsichtig gesteigert werden, was effektiver zu sein scheint als das Ersetzen eines PIs (Calza 2005). Dagegen sollten Lovastatin (Mevinacor®) und Simvastatin (Zocor®) nicht zusammen mit PIs eingenommen werden. Statine bieten sich bei hohen LDL-Werten oder erhöhten Non-LDL-Werten

und Triglyzeriden zwischen 200–500 mg/dl an (Stein 2004). Sie haben auch einen moderaten Effekt auf erhöhte Triglyzeride und sind bei kombinierten Hyperlipidämien indiziert. Pravastatin hatte in einer Studie sogar einen günstigen Effekt auf das periphere Fettgewebe (Mallon 2006). Ezetemib (Ezetrol®) soll zusammen mit Pravastatin einer offenen Studie zufolge einen günstigen Effekt auf das LDL haben (Negredo 2006). Ein negativer Einfluss auf die Resorption von Nevirapin und Lopinavir wurde nicht beobachtet, aber die Interaktion von Ezetemib ist sicher noch in größeren prospektiven Studien zu untersuchen.

Fibrate wie Gemfibrozil (Gevilon® 600 mg zweimal täglich) oder Bezafibrat (Cedur® 200 mg zweimal täglich) senken vor allem die Triglyzeride (Rao 2004, Badiou 2004, Miller 2002). Sie sollten vor allem bei exzessiver Hypertriglyzeridämie (>1000 mg/dl) eingesetzt werden, wenn konservative Maßnahmen nicht ausreichen. Die Erfahrungen bei ART-assoziierten Dyslipidämien sind ähnlich limitiert wie für Statine. Unter Fibraten kann man bei HIV-Patienten mit einer Senkung der Triglyzeride von bis zu 50 % rechnen (Calza 2003, Calza 2005). Je höher die Ausgangswerte, desto ausgeprägter die Senkung. Interaktionen über das Cytochromsystem sind nicht zu erwarten, wohl aber überschneidende Nebenwirkungen mit Statinen, weshalb die Kombination Gefahren birgt (Rhabdomyolyse, Lebertoxizität).

Nikotinsäure wird für die Erstlinientherapie bei HIV-Patienten und besonders solchen mit Lipoatrophie nicht empfohlen, da sie eine Insulinresistenz verursachen oder verschlimmern kann (Gerber 2004).

Metformin (Glucophage®, 2 x 500–750 mg täglich) ist in zwei Studien zum Lipodystrophie-Syndrom eingesetzt worden. Es zeigte einen positiven Effekt auf Insulinresistenz sowie eine tendenzielle Reduktion des intraabdominalen (aber auch subkutanen) Fettgewebes. Außerdem kann es zusammen mit Ausdauertraining die muskuläre Verfettung rückgängig machen (Driscoll 2004).

Thiazolidine wie z. B. Rosiglitazone (Avandia®) oder Pioglitazone (Actos®) erhöhen über eine Stimulation des PPAR- γ u. esistenz, jedoch negative Einflüsse auf die Serumlipide und eher widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer Besserung der Fettverteilungsstörung (Sutinen 2003, Carr 2004, Hadigan 2004, Cavalcanti 2005, Sheth 2010). Lediglich Pioglitazone führte in einer Studie zur peripheren Fettvermehrung und hatte keinen negativen Einfluss auf die Lipide (Slama 2008). Einen mittels DEXA messbaren Zuwachs des Fettgewebes ließ sich unter Rosiglitazone nur zeigen, wenn Thymidinanaloga nicht mehr weiter verabreicht wurden (Tungsiripat 2010). Klinisch evidente Verbesserungen der Lipoatrophie sind vielleicht erst über einen längeren Beobachtungszeitraum nachzuweisen. Zu denken gibt auch, dass Rosiglitazone die Bioverfügbarkeit von Nevirapin, nicht aber von Efavirenz oder Lopinavir verringert (Oette 2005). Derzeit können Thiazolidine nicht generell für die Behandlung der Lipoatrophie empfohlen werden, sollten ggf. aber bei diabetischen Patienten berücksichtigt werden.

Rekombinante humane Wachstumshormone (HGH, z. B. Serostim®, 4–6 mg/d s.c.) sind in verschiedenen Studien über 8–12 Wochen erfolgreich zur Reduktion ausgeprägter viszeraler Fettansammlungen getestet worden. Leider waren die Effekte nach Absetzen nicht von Dauer. Daten zu einer Erhaltungstherapie mit niedrigeren Dosen liegen noch nicht vor (Kotler 2004). Mögliche Nebenwirkungen sind Arthralgien, Ödeme, periphere Insulinresistenz und Hyperglykämien. In weiteren Studien hat sich die Gabe von rekombinantem „growth hormone releasing hormone“ (Tesamorelin®) als effektiv und nebenwirkungsärmer erwiesen (Falutz 2007) In den USA ist es mittlerweile zur Behandlung der viszeralen Fettakkumulation von der FDA zugelassen worden.

Chirurgische Interventionen (z. B. Fettabsaugung) sind bei lokaler subkutaner Fettakkumulation erfolgversprechend, jedoch sind Rezidive und operative Sekundärkomplikationen nicht selten (Guaraldi 2011). Plastische Eingriffe zur Korrektur der fazialen Lipoatrophie mit recht kostspieligen Injektionen von Polylyktat, Polyvinylgel oder autologen Fettzellen (wenn ausreichend vorhanden) wurden durchgeführt (Guaraldi 2005, Mest 2004, Casavantes 2004, Behrens 2008). Die meist viermalige Unterspritzung mit poly-L-lactic acid (New-Fill®) bei ausgeprägter Lipoatrophie im Gesicht wurde in mehreren Studien an über 200 Patienten untersucht (Lafaurie 2005, Valantin 2003) und hat aufgrund ihrer Erfolgsrate eine Zulassung von der FDA für die Behandlung der fazialen Lipoatrophie erhalten (Sculptra®). Nach den Ergebnissen der Ultrasonografie und der Befragung der Patienten in diesen Studien scheint diese Methode für einige eine erfolgversprechende Option zu sein. Sie gehört allerdings in erfahrene Hände, um negative Langzeitergebnisse zu vermeiden (Loutfy 2011).

Literatur

- Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, et al. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in HIV-infected patients treated with HAART. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:627-36.
- Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, et al. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004; 172: 273-279.
- Barrios A, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipemia. *AIDS* 2002; 16: 2079-2081.
- Behrens GM. Abacavir and myocardial infarctions: the benefit of doubt? *AIDS* 2011, 23;25:2043-5.
- Behrens GMN. Treatment option for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:39-52.
- Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-70.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:9-14.
- Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76.
- Behrens GMN, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327.
- Behrens GMN. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:1721-1722.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354:1112-1115.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 851-859.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Comparison between switching therapy from protease inhibitors to a NNRTI and lipid-lowering therapy with pravasirin or bezafibrate for the management of HAART-related dyslipidemia. Abstract 859, 12th CROI 2005, Boston.
- Capeau J, Bouteloup V, Katlama C et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012;26:303-14
- Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361:726-35.
- Carr A, Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the Lipodystrophy Case Definition Score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:571-576.
- Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-8.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
- Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363:429-38.
- Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable posthesis for facial reconstruction in HIV-related lipodystrophy: a report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
- Cavalcanti RB, Raboud J, Shen S, Kain KC, Cheung A, Walmsley S. A randomized, placebo-controlled trial of rosiglitazone for HIV-related lipodystrophy. *J Infect Dis* 2007;195:1754-61.
- Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25:1993-2004.
- Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; 19: 927-33.

- D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitor and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417-26.
- d'Arminio Monforte A, Reiss P, Ryoom L et al. ATV-containing ART is not associated with an increased risk of cardio- or cerebro-vascular events in the D:A:D study. Abstract 823, 19th CROI 2012, Seattle.
- d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18: 1811-1817.
- De Luca A, Nasi M, Di Giambenedetto S et al. Mitochondrial DNA haplogroups and incidence of lipodystrophy in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:113-20.
- Domingo P, Cabeza MC, Pruvost A et al. Association of thymidylate synthase gene polymorphisms with stavudine triphosphate intracellular levels and lipodystrophy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1428-35.
- DeJesus E, Cohen C, Lennox J, et al. Metabolic profiles and body composition changes in treatment-naïve HIV-infected patients treated with raltegravir 400 mg twice-daily vs efavirenz 600 mg each bedtime combination therapy: 96-week follow-up. Abstract 720, 17th CROI 2010b, San Francisco
- De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J AIDS* 2007; 44: 278-85.
- Díaz-Delfín J, Domingo P, Wabitsch M, Giral M, Villarroya F. HIV-1 Tat protein impairs adipogenesis and induces the expression and secretion of proinflammatory cytokines in human SGBS adipocytes. *Antivir Ther* 2012;17:529-40.
- Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004, 18: 465-473.
- EACS. European Guideline for HIV infected adults in Europe. http://europeanidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf (accessed May 2012).
- Eckhardt B, Holzman R, Kwan C, Baghdadi J, Aberg J. Glycated Hemoglobin A1C as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-Infected Individuals. Abstract 849, 18th CROI 2011, Boston.
- Egaña-Gorroño L, Martínez E, Pérez I, Escribà T, Gatell J, Arnedo M. Impact of host genetics on dyslipidemia of HIV+ ARV-naïve patients starting HAART including protease inhibitors or NNRTI. Abstract 595, 19th CROI 2012, Seattle.
- El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*; 2006; 355:2283-2296.
- Falutz J, Allas S, Blot K, et al. Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. *N Engl J Med* 2007; 357:2359-70.
- Friis-Moller N, Sabin CA, et al. for the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003
- Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 356:1723-35.
- Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51:3163-9.
- Garrabou G, López S, Morén C et al. Mitochondrial damage in adipose tissue of untreated HIV-infected patients. *AIDS*. 2011; 25:165-70.
- Gasparotto AS, Sprinz E, Lazzaretti RK et al. Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. *AIDS* 2012; 26:19-26.
- Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE, et al. Niacin in HIV-infected individuals with hyperlipidemia receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 419-25.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.
- Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J Jr et al. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipodystrophy. *AIDS* 2010; 24:1717-26.
- Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009;23:1841-9.
- Guaraldi G, Fontdevila J, Christensen LH et al. Surgical correction of HIV-associated facial lipodystrophy. *AIDS*. 2011; 25:1-12.
- Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipodystrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 2005; 10: 753-9.
- Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, et al. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:786-94.
- Hasse B, Ledergerber B, Furrer H et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;53:1130-9.
- Haubrich RH, Riddler S, Dirienzo G, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, May 4. [Epub ahead of print]
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368: 466-75.
- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-8.

- Hsu PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004; 109: 316-319.
- John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001; 6:9-20.
- Kannisto K, Sutinen J, Korshenninnikova E, et al. Expression of adipogenic transcription factors. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator, IL-6, and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1753-62.
- Kelesidis T, Yang O, Kendall M, Hodis H, Currier J. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation are associated with progression of atherosclerosis in HIV infection: ACTG NWCS 332/A5078 Study. Abstract 810, 19th CROI 2012, Seattle.
- Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, Hadigan C. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care*. 2009; 32:1591-3.
- Klein D, Leyden W, Xu L et al. Contribution of Immunodeficiency to CHD: Cohort Study of HIV+ and HIV- Kaiser Permanente Members. Abstract 810, 18th CROI 2011, Boston.
- Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes* 2003; 52:1695-1700.
- Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 239-52.
- Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, Rudant J, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipodystrophy with intradermal injections of poly(lactic acid) in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:393-8.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010; 170:1228-38.
- Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7:1327-1331.
- Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, et al. Increased expression of TNF α , IL-6, and IL-8 in HIV-associated lipodystrophy syndrome. Implications for reduced expression and plasma levels of adiponectin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 86: E8-13.
- Loutfy MR, Brunetta J, Kovacs C et al. Four-year follow-up of polyalkylimide gel use for the treatment of HIV-associated lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2011;12:323-32.
- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-16.
- Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J AIDS* 2009; 51: 29-36.
- Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:971-79.
- Mallon PW, Miller J, Kovacic JC, et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men—a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2006; 20: 1003-10.
- Mallon PWG, Unemori P, Sedwell R, et al. In vivo nucleoside reverse transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes independent of HIV infection. *Antivir Ther* 2004; 9:L11.
- Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-86.
- McComsey GA, Walker UA, Budhathoki CB, et al. Uridine supplementation in the treatment of HIV lipodystrophy: results of ACTG. *AIDS* 2010; 24:2507-15.
- Meininger G, Hadigan C, Laposata M, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51:260-266.
- Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of intradermal poly-L-lactic acid (Sculptra™) injections in patients with HIV-associated facial lipodystrophy. *Antivir* 2004; 9:L36.
- Miller J, Brown D, Amin J, et al. A randomized, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. *AIDS* 2002; 16: 2195-2200.
- Möbius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:174-180.
- Montes ML, Pulido F, Barros C, et al. Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 800-4.
- Montes AH, Valle-Garay E, Suarez-Zarracina T et al. The MMP1 (-16071G/2G) single nucleotide polymorphism associates with the HAART-related lipodystrophic syndrome. *AIDS* 2010; 24:2499-506.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-50.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16:859-863.
- Negredo E, Molto J, Puig J, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006; 20: 2159-64.
- Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6:145-60.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15:F11-F18.

- Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16:F1-F8.
- Oette M, Kurovski M, Feldt T, et al. Impact of rosiglitazone treatment on the bioavailability of antiretroviral compounds in HIV-positive patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:416-419.
- Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study. Abstract 124, 17th CROI 2010, San Francisco
- Pinti M, Gibellini L, Guaraldi G et al. Upregulation of nuclear-encoded mitochondrial LON protease in HAART-treated HIV-positive patients with lipodystrophy: implications for the pathogenesis of the disease. *AIDS* 2010;24:841-50.
- Randell PA, Jackson AG, Zhong L, Yale K, Moyle GJ. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on whole-body insulin sensitivity, lipids and adipokines in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2010; 15:227-233
- Rao A, D'Amico S, Balasubramanyam A, Maldonado M. Fenofibrate is effective in treating hypertriglyceridemia associated with HIV lipodystrophy. *Am J Med Sci* 2004; 327: 315-318.
- Sax P, DeJesus E, Mills A et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir (Quad) has non-inferior efficacy and favorable safety compared to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir in treatment-naïve HIV-1+ subjects. Abstract 101, 19th CROI 2012, Seattle.
- Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. *J AIDS* 2002; 31:257-275.
- Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E332-7.
- Sheth SH, Larson RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis.* 2010;10:183.
- Slama L, Lanoy E, Valentin MA, et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther* 2008, 13:67-76.
- Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: E18.
- Stein JH, Wu Y, Kawabata H, Iloeje UH. Increased use of lipid-lowering therapy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am J Cardiol* 2003, 92: 270-274.
- Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy – a randomized double-blinded placebo controlled study. *Antivir Ther* 2003; 8:199-207.
- Tebas P, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 998-1005.
- Torriani M, Thomas BJ, Barlow RB, Librizzi J, Dolan S, Grinspoon S. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV-infected women with fat redistribution. *J Appl Physiol* 2006, 100: 609-14.
- Tungsiripat M, Bejjani DE, Rizk N et al. Rosiglitazone improves lipodystrophy in patients receiving thymidine-sparing regimens. *AIDS* 2010;24:1291-8.
- Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipodystrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17: 2471-7.
- van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15:2093-2100.
- Wangsomboonsiri W, Mahasirimongkol S, Chantarangsu S et al. Association between HLA-B*4001 and lipodystrophy among HIV-infected patients from Thailand who received a stavudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2010; 50:597-604.
- Worm SW, Kamara DA, Reiss P et al. Elevated triglycerides and risk of myocardial infarction in HIV-positive persons. *AIDS* 2011;25:1497-504.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201:318-30.
- Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12:F167-73.

9. Mitochondriale Toxizität

NILS VENHOFF, ULRICH A. WALKER

Einleitung

Zwei Jahre nach Einführung der Proteaseinhibitoren wurden bei HIV-Patienten verschiedene Veränderungen des Körperstoffwechsels beobachtet. Sie wurden zunächst unter dem Sammelbegriff „Lipodystrophie“ zusammengefasst (Carr 1998). Inzwischen wird das Lipodystrophie-Syndrom als eine Überlappung von pathogenetisch distinkten Effekten einzelner antiretroviraler Medikamente aufgefasst. Der Hauptmechanismus, über den Nukleosidanaloga zu Stoffwechsel- und Organveränderungen führen können, ist mit dem Schlagwort „mitochondriale Toxizität“ belegt (Brinkman 1999).

Pathogenese der mitochondrialen Toxizität

NRTIs sind Prodrugs (Kakuda 2000): sie liegen erst nach Aufnahme in die Körperzellen und nach dortiger Phosphorylierung zum Triphosphat in ihrer aktiven Form vor. Die NRTI-Triphosphate inhibieren nicht nur die virale Reverse Transkriptase, sondern interagieren auch mit einer humanen Polymerase, der so genannten Gamma-Polymerase (Lewis 2003). Diese ist für die Replikation von mitochondrialer DNA (mtDNA) essentiell. Ihre Inhibition durch NRTIs führt zu einer quantitativen Verminderung (Depletion) der in jedem Mitochondrion in mehrfacher Kopie vorliegenden mitochondrialen DNA (mtDNA). Da mtDNA für Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette kodiert, können NRTIs durch die mtDNA-Depletion so die Atmungskette stören.

Eine intakte Atmungskette ist Voraussetzung für viele Stoffwechselfunktionen: ihre Hauptaufgabe ist die oxidative Synthese von ATP. Zusätzlich verstoffwechselt die Atmungskette aber auch NADH sowie FADH als Endprodukte des Fettsäureabbaus. Dies erklärt die bei mitochondrialer Toxizität häufig beobachtete fein- oder grobtropfige intrazelluläre Akkumulation von Triglyzeriden. Letztlich ist eine intakte Atmungskette auch für die Synthese von DNS-Bausteinen unabdingbar, da die Dihydroorotsäure-Dehydrogenase (DHODH), ein für die Neusynthese von Pyrimidinnukleosiden wichtiges Enzym, in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist (Löffler 1997). Was dies klinisch bedeutet, wird unten erläutert. Die mitochondriale Toxizität folgt bestimmten Prinzipien (Walker 2002a):

1. Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung – eine hohe NRTI-Konzentration führt zu einer stärkeren mtDNA-Depletion. Die Dosen mancher NRTIs liegen hinsichtlich „mitochondrialer“ Nebenwirkungen an der oberen Grenze der Verträglichkeit.
2. Es besteht eine Zeitabhängigkeit – die mtDNA-Depletion entwickelt sich in aller Regel erst mit prolongierter NRTI-Exposition. Bei längerer Exposition können daher auch relativ geringe Medikamentenspiegel bereits zu Nebenwirkungen führen.
3. Es gibt substanzspezifische Unterschiede in der Potenz, mit der Gamma-Polymerase zu interagieren. Die aktiven Metabolite von DDI (Videx®) und D4T (Zerit®) sind die stärksten Inhibitoren.
4. AZT ist ein Sonderfall. AZT-Triphosphat ist nämlich nur ein sehr schwacher Inhibitor der Gamma-Polymerase. Ein anderer Mechanismus erklärt aber die mtDNA-Depletion unter AZT auch unabhängig von einer Gamma-Polymerasehemmung. AZT ist ein Hemmer intrazellulärer Thymidinkinasen und kann somit die Synthese von DNA-Bausteinen inhibieren und eine mtDNA-Depletion induzieren (McKee 2004, Saada 2001). Tatsächlich führt die Hemmung der Thymidinkinase 2 in Mäusen zu

einem Phänotyp, der dem der AZT-Dauerbehandlung sehr ähnelt (Zhou 2008). AZT scheint in manchen Körperzellen auch zu D4T verstoffwechselt zu werden (Becher 2003, Bonora 2004).

5. Die mitochondriale Toxizität ist gewebespezifisch. Die intrazelluläre und intra-mitochondriale Aufnahme sowie die Aktivierung der NRTIs durch Phosphorylierung können von Zelltyp zu Zelltyp sehr unterschiedlich ablaufen. Tenofovir z.B. wird durch Carriermoleküle aktiv in die proximalen Tubulusepithelzellen der Niere transportiert. Hohe intratubuläre TDF-Konzentrationen können so die renale Toxizität der Substanz erklären.

6. Zwei und mehrere NRTIs können sich in ihrer Toxizität gegenseitig verstärken.

7. Auch unabhängig von mtDNA-Alterationen kann die mitochondriale Transkription beeinträchtigt werden (Mallon 2005, Cossarizza 2005). Bei NRTI-Exposition werden vermehrt und vorzeitig Mutationen in mtDNA beobachtet, ein Befund, der auch mit Alterungsprozessen in Verbindung gebracht wird (Payne 2011).

Klinisches Spektrum

Die mtDNA-Depletion manifestiert sich klinisch an den folgenden Zielorganen (Abbildung 1):

In der *Leber* kommt es anfangs zu einer Steatose mit oder ohne erhöhte Serumtransaminasen. Die Steatohepatitis kann bereits unter DDI-Monotherapie auftreten, von einer Laktatazidose begleitet sein und dann zum Leberversagen voranschreiten (Lambert 1990). Die Hepatotoxizität wird insbesondere unter Therapie mit den Dideoxynukleosiden beobachtet, also unter DDI und D4T, aber auch unter AZT (McGovern 2006). Die hepatische mtDNA-Depletion ist abhängig von der Therapiedauer (Walker 2004a). Lichtmikroskopisch ist die Steatose makro- oder mikrovesikulär, unter dem Elektronenmikroskop findet man abnorme Mitochondrien. Typisches, jedoch nicht obligates Merkmal der mitochondrialen Toxizität ist eine *Erhöhung des Serum-Laktats*. Erhöhte Laktatspiegel werden insbesondere unter prolongierter D4T-Therapie beobachtet (Saint-Marc 1999, Carr 2000). Ein synergistischer oder additiver Effekt durch andere NRTIs (insbesondere durch DDI) ist wahrschein-

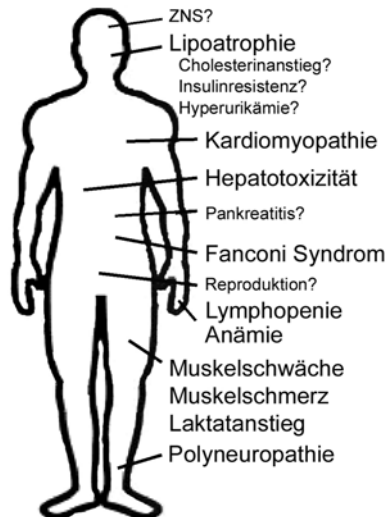


Abbildung 1: Manifestationsmöglichkeiten mitochondrialer Toxizität. Bei den mit Fragezeichen versehenen Symptomen ist die Assoziation noch unklar.

lich. Auch Ribavirin und Hydroxyurea führen zu einer verstärkten Toxizität von DDI. Oft bleibt die Hyperlaktatämie asymptomatisch.

Falls überhaupt Symptome auftreten, sind diese oft unspezifisch und manifestieren sich mit Nausea, rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden oder Myalgien. Die Anionenlücke ($\text{Na}^+ - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$) ist nicht immer verkleinert (normal 8–16 mmol/l). Daher ist man für die Diagnose auf die logistisch relativ aufwendige Laktatbestimmung angewiesen. Das Venenblut muss im Fluoridröhrchen am nicht gestauten Arm des ruhenden Patienten abgenommen werden und sofort auf Eis ins Labor gebracht werden. Ist die Laktatazidose diagnostiziert, sollten nicht-mitochondriale Ursachen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Tab. 1). Gleichzeitig muss auch nach Toxizitätszeichen an weiteren Organen gesucht werden. Die Laktatazidose ist mit einer Inzidenz von 1 pro 1000 Patientenjahren bei NRTI-exponierten Patienten selten (Imhof 2005), eine Studie in Südafrika berichtete jedoch mit 16,1 Fällen pro 1000 Patientenjahren eine deutlich höhere Inzidenz (Bolhaar 2007).

Tabelle 1: Ursachen einer Hyperlaktatämie/Laktatazidose

Typ A-Laktatazidose	Typ B-Laktatazidose
(durch Gewebshypoxie)	(durch andere Mechanismen)
Schock	Thiaminmangel
Kohlenmonoxidvergiftung	Alkalose (pH > 7,6)
Herzversagen	Krampfanfälle Adrenalin (iatrogen, endogen) Leberinsuffizienz Neoplasien (Lymphome, solide Tumoren) Vergiftung (Nitroprussid, Methanol, Methylenglykol, Salicylate) Fruktose Seltene Enzymdefekte mtDNA-Mutationen mtDNA-Depletion

Die *mitochondriale Myopathie* wurde zuerst unter AZT beschrieben (Arnaudo 1991). Meist erst mehrere Monate nach Einleitung einer ART kommt es zu einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche, oft ohne wesentliche Erhöhung der Serum-CK. Die NRTI-toxische Myopathie kann histologisch durch den Nachweis zahlreicher Muskelfasern mit negativer Reaktion in der Cytochrom c-Oxidase Histochemie, sowie durch die elektronenmikroskopische Visualisierung morphologischer Mitochondrienanomalien von der zum Teil simultan vorkommenden HIV-assoziierten Myopathie abgegrenzt werden. Bei letzterer sind Infiltrate mit CD8-T-Lymphozyten typisch. Die Spiroergometrie kann zwar eine niedrige Laktatschwelle und nach Belastungsende eine verzögerte Laktat-Clearance detektieren, die Abgrenzung der mitochondrialen Myopathie gegenüber einem Trainingsmangel ist jedoch durch dieses Verfahren schwierig.

In Mäusen konnte eine mitochondriale Kardiomyopathie sowohl durch AZT als auch durch DDC induziert werden. Diese manifestierte sich mit vergrößerten Mitochondrien, zerstörter Architektur sowie mit Depletion von mtDNA und Atmungskettenproteinen (Balcerek 2010).

Auch die häufige, vorwiegend symmetrische, sensible und auf die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten beschränkte *Polyneuropathie* ist vor allem mit prolongierter Einnahme von D4T und DDI assoziiert (Simpson 1995, Moyle 1998). Diese mitochondriale Form der Axonschädigung kann von der HIV-assoziierten PNP durch den

Nachweis einer Laktaterhöhung mit hinreichender Sensitivität und Spezifität differenziert werden. Zudem tritt die D-Drug-assoziierte Polyneuropathie meist erst nach mehreren Monaten auf, während sich die HIV-assoziierte Polyneuropathie unter Medikation meist nicht verschlechtert. In Mäusen induzieren AZT und DDC eine mitochondriale Neurotoxizität, wobei DDC vorwiegend das periphere und AZT vorwiegend das zentrale Nervensystem schädigt (Venhoff 2010). Die murinen Daten zur Neuropathie stimmen mit Beobachtungen bei HIV-infizierten Patienten überein (Tardieu 2005, Moyle 1998); die toxischen Effekte von AZT auf das ZNS sind plausibel, da AZT sehr gut die Blutliquorschranke penetriert.

Unter „Lipodystrophie“ wird im engeren Sinne eine Änderung des Fettverteilungsmusters unter Langzeit-ART verstanden (siehe auch *Lipodystrophie-Syndrom*). Das Lipodystrophie-Syndrom setzt sich phänomenologisch zum einen aus einem Fettüberschuss (v.a. im Bereich des Nackens sowie intraabdominal) und zum anderen aus einem subkutanen Fettverlust (im Gesicht v.a. bukkal und temporal, sowie an den Extremitäten) zusammen. Beide Komponenten können unabhängig voneinander, aber auch simultan vorkommen. Nach ART-Beginn beginnt das *Fett-Wasting* (*Lipoatrophie*) in der Regel erst nach einem Jahr. Als besonderer Risikofaktor wurde in mehreren randomisierten Studien eine Behandlung mit D4T identifiziert, wobei ein Effekt anderer NRTIs nicht ausgeschlossen und für AZT sogar wahrscheinlich ist. Im subkutanen Fett finden sich ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien und eine mtDNA-Depletion (Walker 2002b). D4T konnte als wesentlicher Risikofaktor identifiziert werden, aber auch AZT scheint mit der Entwicklung einer Lipoatrophie assoziiert zu sein. Nach Absetzen von D4T kommt es neben einer Erholung der mtDNA und der Apoptoserate (McComsey 2005) zu einem objektivierbaren, aber quantitativ gering ausgeprägten und langsamen Zuwachs an Subkutanfett (McComsey 2004). Switch-Studien unter Vermeidung von PIs führten dagegen weder zu einer Besserung der Fettgewebsapoptose, noch zu einer Besserung der Lipoatrophie. Die Entstehung der Lipoatrophie ist somit über den Mechanismus der mitochondrialen NRTI-Toxizität hinreichend erklärt.

Auch im peripheren Blut wurde unter ART eine mtDNA-Depletion nachgewiesen (Côté 2003, Miro 2003) mit möglicherweise funktionellen Konsequenzen auf *Lymphozyten*. Unter DDI kann es zu einem Abfall der CD4- und CD8-T-Lymphozyten kommen (Negredo 2004). Mitotisch stimulierte T-Lymphozyten entwickeln unter DDI-Exposition eine mtDNA-Depletion mit herabgesetzter Proliferationsfähigkeit und erhöhtem Apoptoseindex (Setzer 2005a, Setzer 2005b). *In vitro* führt die mitochondriale Toxizität in B-Lymphozyten zu einer verminderten Antikörpersynthese (Setzer 2012). Somit gibt es Hinweise, dass die mitochondriale Toxizität in Lymphozyten immunsuppressiv ist.

Auch eine *Erhöhung der Serum-Harnsäure* wurde unter Therapie mit Dideoxynukleosiden (DDI und D4T) beobachtet. Eine verminderte ATP-Produktion als Folge der mitochondrialen Toxizität könnte den Purin-Nukleotid-Zyklus ankurbeln und so die Hyperurikämie verursachen (Walker 2006a).

Nach langjähriger Kontroverse zeigen mittlerweile mehrere Studien Evidenz für mitochondriale *Nephrotoxizität* von Tenofovir. So wurden Fälle einer renalen Dysfunktion mit Fanconi-Syndrom, sowie Fälle von Osteomalazie sowohl in Tieren (Tenofovir review team 2001) als auch bei Menschen beschrieben (Gupta 2008, Wanner 2009). Unter Tenofovir kann es zu einer verminderten renalen Phosphatresorption mit konsekutiver Hypophosphatämie sowie erhöhter alkalischer Phosphatase kommen (Kinai 2005). Die aus dem renalen Phosphatverlust resultierende Knochendemineralisierung kann zur Osteomalazie führen (Wanner 2009) (siehe auch Kapitel „*HIV und Rheumatische Erkrankungen*“). Ein gehäuftes Auftreten wird insbesondere in der Kombination mit Lopinavir/r vermutet (Parsonage 2005). Tenofovir wird durch die

humanen organischen Anionen-Transporter (hOAT) 1 und 3 in die Zellen des proximalen Tubulusepithels aufgenommen. Die durch hOAT generierten hohen intrazellulären Tenofovir Konzentrationen könnten die mtDNA-Replikation inhibieren, obwohl Tenofovir an sich nur ein schwacher Hemmer der Polymerase-gamma ist (Cote 2006). In Nierenbiopsien betroffener Patienten fand sich eine mtDNA-Verminderung bei Patienten, (Côté 2006, Perazella 2010). Auch im Tiermodell wurde eine organ-spezifische Nephrotoxizität mit mtDNA-Depletion und Dysfunktion der mtDNA-kodierten Atmungskettenuntereinheiten in den Tubulusepithelzellen beobachtet (Lebrecht 2009).

Die derzeit durchgeführte AZT-Prophylaxe zur Verhinderung der vertikalen HIV-Transmission führt bei *perinatal exponierten Kindern* zu niedrigen mtDNA-Spiegeln in der Plazenta und im Nabelschnurblut (Shiramizu 2003, Divi 2005, Gingelmaier 2009), zu einer transienten Anämie und zu einer über Monate nachweisbaren Neutropenie, Thrombopenie oder Lymphopenie. Bei schwangeren Affen, die vor der Geburt mit AZT und 3TC behandelt worden waren, konnte der Einbau von AZT in die mtDNA sowie eine mtDNA-Depletion in Skelettmuskulatur, Herz und Gehirn nachgewiesen werden (Gerschenson 2004), welche in einigen Tieren noch bis Monate nach Absetzen der NRTI-Exposition persistierte. Eine französische Kohorte fand eine Häufung mitochondrialer Syndrome, bei anderen perinatal NRTI-exponierten Kindern konnten Abnormitäten in der zerebralen Bildgebung festgestellt werden (Blanche 1999, Tardieu 2005). Eine deutliche Hyperlaktatämie ist ebenfalls nicht selten und kann nach der Geburt für mehrere Monate persistieren (Noguera 2003). Andere klinische Studien dagegen zeigten kein erhöhtes Risiko in Assoziation mit der perinatalen AZT-Prophylaxe, auch wenn die Schlüsselparameter mitochondrialer Dysfunktion nicht immer erfasst wurden. Langzeitstudien sind dringend notwendig (Venhoff 2006). Die bisher verfügbaren Informationen erlauben es nach wie vor nicht, von AZT als Teil einer Kombinationstherapie zur Vermeidung vertikaler HIV-Transmission abzuweichen.

Monitoring und Diagnose

Derzeit gibt es keine Methode, um das individuelle „mitochondriale Risiko“ verlässlich vorherzusagen. Ein Routine-Laktatscreening asymptomatischer NRTI-behandelter Patienten ist nicht verlässlich, da weder erhöhte noch normale Laktatwerte in asymptomatischen Patienten prädiktiv sind für klinische mitochondriale Toxizität (McComsey 2004). Die Quantifizierung der mtDNA im Blut ist ebenfalls nicht aussagekräftig. Zur Beurteilung der oxidativen Kapazität hepatischer Mitochondrien wurde in mehreren Studien der [¹³C]Methionin-Atemtest verwendet, der jedoch aufgrund verschiedener Störfaktoren ebenfalls schwierig zu standardisieren scheint (Sternfeld 2009).

Wahrscheinlich wäre eine Bestimmung der mtDNA in betroffenen Geweben der sensitivste Parameter; dies ist jedoch invasiv und bisher klinisch nicht evaluiert. Bei manifester Symptomatik kann eine Gewebsbiopsie allerdings hilfreich sein. Im Muskel und in anderen Geweben weisen verschiedene Phänomene auf eine mitochondriale Toxizität hin. Dazu zählen höhergradige ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien, eine Verminderung der histochemischen Aktivität der Cytochrom c-Oxidase bei gleichzeitig vermehrter Succinatdehydrogenase-Aktivität, der Nachweis einer intrazellulären, insbesondere mikrovesikulären Steatose, sowie so genannte Ragged-Red Fibers.

Therapie, Prophylaxe mitochondrialer Toxizität

Interaktionen

Medikamenteninteraktionen müssen beachtet werden. Vor allem bei DDI ist Vorsicht geboten, da die mitochondriale Toxizität durch Interaktionen mit Ribavirin, Hydroxyurea und Allopurinol verstärkt wird (Ray 2004). Auch unter Tenofovir muss die DDI-Tagesdosis auf 250 mg herabgesetzt werden. Ein Metabolit von Brivudin (Zostex®) hemmt die Dihydroorotsäuredehydrogenase (s.u.) und sensibilisiert somit potentiell gegenüber der mitochondrialen Toxizität von NRTIs. Brivudin sollte daher nicht mit antiretroviralen Pyrimidinanaloga kombiniert werden.

Lopinavir/r erhöht über verschiedene Mechanismen die Serumspiegel von Tenofovir und zusätzlich auch die Konzentration von Tenofovir in den Zellen der proximalen Nierentubuli (Kearney 2006). Publiziert sind drei Fälle einer renalen Osteomalazie unter Tenofovir bei Patienten, die gleichzeitig Lopinavir erhielten. Ob hier ein Kausalzusammenhang besteht, ist unklar.

Negative Auswirkungen auf den Mitochondrienstoffwechsel können auch aus einer Komedikation mit Ibuprofen, Valproinsäure und Acetylsalicylsäure resultieren – diese Substanzen hemmen die mitochondriale Utilisation von Fettsäuren. Acetylsalicylsäure kann so die Mitochondrien schädigen und zu einem Reye-Syndrom führen. Valproinsäure kann eine lebensbedrohliche Laktatazidose triggern. Amiodaron und Tamoxifen inhibieren die mitochondriale ATP-Synthese. Acetaminophen reduziert das antioxidative Glutathion und kompromittiert so die Mitochondrienfunktion indirekt über Radikalmechanismen. Aminoglykoside und Chloramphenicol inhibieren nicht nur die Proteinsynthese der Bakterien, sondern unter bestimmten Umständen auch die Proteinsynthese der den Bakterien ähnlichen Mitochondrien. Adefovir und Cidofovir hemmen die Polymerase-gamma. Auch Alkohol ist ein mitochondriales Toxin.

Die wichtigste Intervention ist das Absetzen der für die mitochondriale Toxizität verantwortlichen NRTIs. In randomisierten Studien führte der Ersatz von D4T durch Alternativ-NRTIs zu einer leichten, langsam einsetzenden, aber objektivierbaren Besserung der Lipoatrophie (McComsey 2004, Martin 2004, Moyle 2005). Hingegen führte ein Switch von PIs zu NNRTIs in mehreren Studien nicht zu einer Besserung der Lipoatrophie. Dies unterstreicht die wesentliche Rolle der mitochondrialen Toxizität in der Pathogenese des Fettwastings.

Uridin

Wie oben erläutert, bewirkt die Hemmung der Atmungskette durch NRTIs auch eine Hemmung der Dihydroorotsäuredehydrogenase (DHODH) (Abbildung 2). Aus der Dysfunktion der DHODH resultiert eine Verminderung der durch dieses Enzym katalysierten Uridinsynthese und damit auch der aus Uridin synthetisierten Pyrimidine. Der verminderte intrazelluläre Pyrimidinpool verstärkt die relative Konzentration der mit ihm an der Gamma-Polymerase kompetitierenden und für die Toxizität verantwortlichen Pyrimidinnukleosidanaloga. Ein Circulus vitiosus schließt sich und verstärkt so die Entstehung der mtDNA-Depletion. Durch Gabe von Uridin kann dieser Circulus vitiosus in vitro durchbrochen und die Spiegel mitochondrialer DNA angehoben werden (Setzer 2008). In Hepatozyten normalisierte Uridin die Zellfunktion selbst bei fortgesetzter Behandlung mit NRTI-Pyrimidinanaloga (Walker 2003). Uridin führt auch in D4T-exponierten Adipozyten zu einer Normalisierung der Fettspeicherung und der Mitochondrienfunktion (Walker 2006b). Uridin wird selbst in hoher oraler und intravenöser Dosierung gut vertragen (van Groenigen 1986, Kelsen 1997).

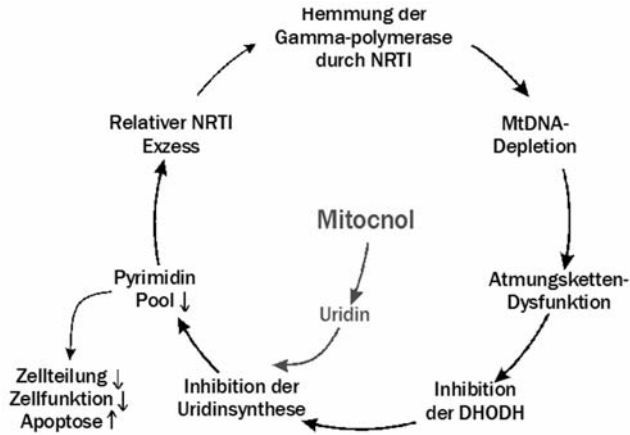


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Mitocnol (NucleomaxX®) bei mitochondrialer Toxizität.

Mit Mitocnol steht ein Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung, das gegenüber reinem Uridin eine ca. 8-fach bessere Uridin-Bioverfügbarkeit hat (Venhoff 2005, Weinberg 2011). Randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudien mit Mitocnol bei Lipoatrophie unter fortgesetzter Therapie mit D4T und AZT zeigten jedoch widersprüchliche Daten (Sutinen 2007, McComsey 2010).

Die mitochondriale Steatohepatitis wird jedoch durch Mitocnol sowohl im Tiermodell als auch beim HIV-Patienten antagonisiert (Walker 2004b, Banasch 2006, Lebrecht 2007). Tierversuche sprechen auch für günstige Effekte von Uridin bei der AZT-induzierten Hämatotoxizität (Sommadossi 1988). Bei der AZT-Myopathie verhinderte Mitocnol eine mtDNA-Depletion und die hiermit assoziierte Muskelatrophie und Steatose (Lebrecht 2008). Auch die NRTI-induzierte Kardiomyopathie und Polyneuropathie konnten im Tiermodell erfolgreich antagonisiert werden (Balcarek 2010, Venhoff 2010).

Nebenwirkungen von Mitocnol oder ein negativer Einfluss auf die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie wurden bisher nicht beobachtet (Sommadossi 1988, Koch 2003, McComsey 2007, Sutinen 2007). Es besteht keine Interaktion von Mitocnol mit der Bioverfügbarkeit anderer Pyrimidin-Nukleosidanaloga (Venhoff 2008).

Hyperlaktatämie

Im Falle einer asymptomatischen Hyperlaktatämie von über 5 mmol/l, einer symptomatischen Hyperlaktatämie (und erst recht bei lebensbedrohlicher) Laktatazidose sollten die NRTIs pausiert werden (Brinkman 2000).

Für die Wirksamkeit von Vitamincocktails in Bezug auf die mtDNA-Depletion gibt es weder *in vitro* noch in klinischen Studien einen Nachweis (Walker 1995, Venhoff 2002).

In Tierversuchen und beim Menschen bessert Mitocnol die Hyperlaktatämie (Sutinen 2007, Lebrecht 2008). Eine NRTI-Reexposition kann nach Normalisierung des Laktates unter engmaschigem Monitoring riskiert werden. Die supportive Therapie der Laktaterhöhung ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Supportive Therapie der Laktaterhöhung bei HIV-Patienten (nicht schwangere Erwachsene)

Laktat 2–5 mmol/L + Symptomatik	Laktat > 5 mmol/L oder Laktatazidose
Absetzen mitochondrientoxischer Substanzen	Absetzen mitochondrientoxischer Substanzen
Eventuell	Intensivstation
Mitocnol (NucleomaxX® 3 x 36 g an 3 folgenden Tagen pro Monat) und Vitamine	Korrektur einer Hypoglykämie
	Hb > 10 g/dl
	Vasokonstriktorische Substanzen meiden
	Sauerstoff
	Mitocnol (NucleomaxX® 3 x 36 g/Tag) bis Laktat < 5 mmol/l)
	Bikarbonat (kontrovers) 50–100 mmol wenn pH < 7,1
	Coenzym Q ₁₀ (3 x 100 mg/Tag)
	Vitamin C (3 x 1 g/Tag)
	Thiamin (Vit. B ₁ , 3 x 100 mg/Tag)
	Riboflavin (Vit. B ₂ , 100 mg/Tag)
	Pyridoxin (Vit. B ₆ , 60 mg/Tag)
	L-Carnitin (3 x 1 g/Tag)

Literatur

- Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991, 337:508-10.
- Banasch M, Goetze O, Knyhala K, et al. Uridine supplementation enhances hepatic mitochondrial function in thymidine-analogue treated HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006 20:1554-6.
- Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD, et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. *AIDS* 2003, 17:555-61.
- Balcarek K, Venhoff N, Deveaud C, et al. Role of pyrimidine depletion in the mitochondrial cardiotoxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *J AIDS* 2010, pub ahead of print
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999, 354:1084-9.
- Bolhaar MG, Karstaedt AS. A high incidence of lactic acidosis and symptomatic hyperlactatemia in women receiving highly active antiretroviral therapy in Soweto, South Africa. *Clin Infect Dis* 2007; 45:254-260.
- Bonora S, Boffito M, D'Avolio A, et al. Detection of stavudine concentrations in plasma of HIV-infected patients taking zidovudine. *AIDS* 2004, 18:577-8.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5.
- Brinkman K, Vroenenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000, 14:2801-2.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000, 14:F25-F32.
- Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12:F51-F58.
- Côté HC, Yip B, Asselin JJ, et al. Mitochondrial:nuclear DNA ratios in peripheral blood cells from HIV-infected patients who received selected HIV antiretroviral drug regimens. *J Infect Dis* 2003, 187:1972-6.
- Côté HC, Magil A, Harris M, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006, 11:79-86.
- Divi RL, Walker VE, Wade NA, et al. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir. *AIDS* 2004, 18:1013-21.
- Galluzzi L, Pinti M, Troiano L, et al. Changes in mitochondrial RNA production in cells treated with nucleoside analogues. *Antivir Ther* 2005, 10:191-5.
- Gerschenson M, Nguyen V, Ewings EL, et al. Mitochondrial toxicity in fetal Erythrocebus patas monkeys exposed transplacentally to zidovudine plus lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 91-100.
- Gingelmaier A, Grubert TA, Kost BP et al. Mitochondrial toxicity in HIV type-1-exposed pregnancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2009; 14: 331-338.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 99-103.
- Imhof A, Ledergerber B, Günthard HF et al. Risk factors for and outcome of hyperlactatemia in HIV-infected persons: is there a need for routine lactate monitoring? *Clin Infect Dis* 2005; 41:721-728.
- Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000, 22:685-708.

- Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J AIDS* 2006, 43:278-83.
- Kelsen DP, Martin D, O'Neil J, et al. Phase I trial of PN401, an oral prodrug of uridine, to prevent toxicity from fluorouracil in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15:1511-7.
- Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005, 19:2031-3.
- Koch EC, Schneider J, Weiss R, Penning B, Walker UA. Uridine excess does not interfere with the antiretroviral efficacy of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2003, 8:485-7.
- Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al. 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the AIDS or AIDS-related complex. *NEJM* 1990, 322:1333-40.
- Lebrecht D, Vargas-Infante YA, Setzer B, Kirschner J, Walker UA. Uridine supplementation antagonizes zalcitabine-induced microvesicular steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2007;45:72-9.
- Lebrecht D, Deveaud C, Beauvoit B, Bonnet J, Kirschner J, Walker UA. Uridine supplementation antagonizes zidovudine-induced mitochondrial myopathy and hyperlactatemia in mice. *Arthritis Rheum* 2008;58:318-26.
- Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir-DF treated rats. *J AIDS* 2009; 1: 258-63.
- Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat Rev Drug Discov* 2003, 2:812-22.
- Löffler M, Jöckel J, Schuster G, Becker C. Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. *Mol Cell Biochem* 1997, 174:125-9.
- Martin A, Smith DE, Carr A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004, 18:1029-36.
- Mallon PW, Unemori P, Sedwell R et al. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Infect Dis* 2005, 191:1686-96.
- McComsey GA, Paulsen DM, Loneragan JT et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005; 19: 15-23.
- McComsey GA, Walker UA, Budhathoki CB et al. Uridine supplementation in the treatment of HIV lipoatrophy: results of ACTG 5229. *AIDS* 2010;24:2507-15.
- McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in hiv-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004, 38:263-70.
- McComsey GA, O Riordan M, Setzer B, Lebrecht D, Baron E, Walker UA. Uridine supplementation in HIV lipoatrophy: pilot trial on safety and effect on mitochondrial indices. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:1031-7
- McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006;43:365-72.
- McKee EE, Bentley AT, Hatch M, et al. Phosphorylation of thymidine and AZT in heart mitochondria: elucidation of a novel mechanism of AZT cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2004, 4:155-67.
- Miro O, Lopez S, Pedrol E, et al. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART-related lipodystrophy. *Antivir Ther* 2003, 8:333-8.
- Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Safety* 1998, 19:481-94.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized, comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006, 20: 2043-50.
- Negredo E, Moltó J, Burger D, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004, 18:459-63.
- Noguera A, Fortuny C, Sanchez E, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22:778-82.
- Payne, BA Wilson JJ, Hateley CA, et al. Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations. *Nat Genet* 2011, 43:806-10.
- Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005;6:341-6.
- Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int* 2010, 78:1060-3.
- Ray AS, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:1089-95.
- Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 200, 29:342-4
- Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999, 13:2188-9.
- Setzer B, Schlesier M, Thomas AK, Walker UA. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues in primary human lymphocytes. *Antivir Ther* 2005a; 10: 327-334.
- Setzer B, Schlesier M, Walker UA. Effects of didanosine-related depletion of mtDNA in human T lymphocytes. *J Infect Dis* 2005b; 191: 848-855.
- Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Pyrimidine nucleoside depletion sensitizes to and is a consequence of the mitochondrial hepatotoxicity of the reverse transcriptase inhibitor stavudine. *Am J Pathol* 2008, 172:681-90.

- Setzer B, Walker UA. Antiretroviral nucleoside analogues suppress antibody synthesis in human B-lymphocytes. *Antivir Ther* 2012, doi: 10.3851/IMP2086
- Shiramizu B, Shikuma KM, Kamemoto L, et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 32:370-4.
- Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995, 9:153-61.
- Sommadossi JP, Carlisle R, Schinazi RF, Zhou Z. Uridine reverses the toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in normal human granulocyte-macrophage progenitor cells in vitro without impairment of antiretroviral activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1988, 32:997-1001.
- Sternfeld T, Lorenz A, Schmid M, et al. [(13)C]Methionine breath test as a marker for hepatic mitochondrial function in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:1243-8.
- Sutinen J, Walker UA, Sevastianova K, et al. Uridine supplementation for the treatment of antiretroviral therapy-associated lipoatrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007;12:97-105.
- Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 695-701.
- Tenofovir review team. Memorandum. www.fda.gov 2001. 1. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3792s1_02_FDA-tenofovir.ppt
- van Groenigen CJ, Leyva A, Kraal I, Peters GJ, Pinedo HM. Clinical and pharmacokinetic studies of prolonged administration of high-dose uridine intended for rescue from 5-FU toxicity. *Cancer Treat Rep* 1986, 70:745-50.
- Venhoff N, Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Dietary supplements in the treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. *AIDS* 2002, 16:800-2.
- Venhoff N, Zilly M, Lebrecht D et al. Uridine pharmacokinetics of Mitocnol, a sugar cane extract. *AIDS* 2005; 19: 739-40.
- Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiviral therapy. *Exp Opin Drug Saf* 2006; 5:373-81.
- Venhoff N, Venhoff AC, Jayewardene AL et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine under oral uridine supplementation with Nucleomaxx. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:114-6.
- Venhoff N, Lebrecht D, Deveaud C et al. Oral uridine supplementation antagonizes the peripheral neuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS* 2010; 24:345-52.
- Walker UA, Byrne E. The therapy of respiratory chain encephalomyopathy: a critical review of the past and current perspective. *Acta Neurol Scand* 1995, 92:273-280.
- Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 2002a, 16:2165-73.
- Walker UA, Bickel M, Lütke-Volksbeck SI, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J AIDS* 2002b, 29:117-21.
- Walker UA, Venhoff N, Koch E, et al. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003, 8:463-70.
- Walker UA, Bäuerle J, Laguno M et al. Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine. *Hepatology* 2004a, 39:311-17.
- Walker UA, Langmann P, Miehle et al. Beneficial effects of oral uridine in mitochondrial toxicity. *AIDS* 2004b, 18:1085-6.
- Walker UA, Hoffmann C, Enters M, et al. High serum urate in HIV-infected persons. The choice of the antiretroviral drug matters. *AIDS* 2006a 13: 1556-8.
- Walker UA, Auclair M, Lebrecht D, Kornprobst M, Capeau J, Caron M. Uridine abrogates the adverse effects of stavudine and zalcitabine on adipose cell functions. *Antivir Ther* 2006b, 11: 25-34.
- Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 6: 1001-3
- Weinberg ME, Roman MC, Jacob P. et al. Single-dose and cumulative pharmacokinetics of the food supplement NucleomaxX® and mechanism for enhanced bioavailability of uridine. *PLoS one* 2011 in press.

10. Resistenzen und Tropismus

EVA WOLF UND PATRICK BRAUN

Das virologische Ziel antiretroviraler Therapien ist die Reduktion der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze von 20–50 Kopien/ml (DAIG 2010). Virale Blips unter suppressiver ART sind häufig und können biologische bzw. statistische Schwankungen darstellen (Nettles 2005, Garcia-Gasco 2008). Bei aktiver Virusreplikation mit wiederholt messbarer Viruslast besteht allerdings die Gefahr einer Resistenzentwicklung (Delaguerre 2009). Einer retrospektiven Kohortenstudie zufolge steigt das Risiko eines virologischen Versagens ab einer Viruslast zwischen 100 und 300 Kopien/ml (Garcia-Gasco 2008). Der höchste Anteil resistenter Viren ist bei 1.000 bis mehreren 10.000 Kopien/ml zu beobachten (Prosperi 2011).

Das rasche Auftreten resistenter Virusvarianten wird durch den hohen Turnover von HIV verursacht – täglich entstehen in unbehandelten Patienten ca. 10 Milliarden neuer Viruspartikel (Perelson 1996) – und durch die hohe Fehlerrate bei der Reversen Transkription des Virusgenoms. Zwar stehen auch ohne ART durch die hohe Mutationsrate ständig neue Virusvarianten („Quasispezies“), doch erst in Gegenwart antiretroviraler Medikamente werden resistenzrelevante Mutationen selektiert. Hat ein Virus einmal eine oder mehrere dieser Mutationen aquiriert, hat es durch die verminderte Empfindlichkeit unter ART einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp-Virus (Drake 1993). Resistente Virusvarianten sind eine wesentliche Ursachen für das virologische Versagen antiretroviraler Therapien. Dank vieler neuer Substanzen gelingt es heute auch häufig trotz langer Vorbehandlung noch wirksame Kombinationen zusammen zustellen, sofern die Resistenzlage berücksichtigt wird.

Neben Grundlagen beschreibt dieses Kapitel die Methoden der Resistenzbestimmung, die relevanten Resistenzmutationen sowie die Tropismusbestimmung. Die meisten Daten stammen dabei aus Patienten mit Subtyp B-Viren, die in Nordamerika und Zentraleuropa die Mehrheit stellen, jedoch weltweit nur 12 % ausmachen. In den letzten Jahren wurden zunehmend auch Non-B-Subtypen untersucht, teilweise mit abweichenden Resistenzpfaden und Mustern (Snoeck 2006).

Methoden der Resistenzbestimmung

Etabliert sind die genotypische und die phänotypische Resistenzbestimmung (Wilson 2003). Bei der genotypischen Resistenzbestimmung ist zwischen der konventionellen Genotypisierung (Populations-Sequenzierung) und ultrasensitiven Sequenziermethoden zu unterscheiden.

Zu den von der FDA zugelassenen und für Labore verfügbaren **konventionellen genotypischen Testsystemen** zählen

- HIV-1 TrueGene™ (Siemens Healthcare Diagnostics)
- ViroSeq™ (Abbott Molecular/Abplera Corp. of Applied Biosystems and Celera).

Die konventionelle Genotypisierung erfasst in der Regel nur Virusstämme mit einem Anteil von mindestens 20 % an der Gesamtpopulation.

Zur wissenschaftlichen Analyse minorer Viruspopulationen werden teilweise auch aufwendige, **ultrasensitive, molekularbiologische Methoden** (allelspezifische Realtime-PCR, Single-Genome-Sequencing) mit Detektionsgrenzen von 0,1–5 % verwendet. Die klinische Wertigkeit dieser so detektierten Minoritäten ist nicht eindeutig belegt, wird aber insbesondere für NNRTIs verstärkt diskutiert (Li 2011).

Seit einigen Jahren werden im Rahmen von Forschungsprojekten hochsensitive Sequenzierungssysteme wie GS FLX (Roche/454 Life Sciences), HiScanSQ (Illumina) und SOLiD (Life Technologies) eingesetzt. Mit der Verfügbarkeit von Geräten wie GS

Junior (Roche/454 Life Sciences), Ion Torrent PGM (Life Technologies) oder MiSeq (Illumina), die auch kleinere Serien kostengünstiger bearbeiten können, wird diese Technologie der nächsten Generation auch für die Routinediagnostik interessant. Vor einem flächendeckenden Einsatz müssen allerdings Auswertung und Interpretation geklärt und in den Routineablauf integrierbar sein. Auch sind die meisten Geräte und Reagenzien-Kits noch nicht zertifiziert.

Phänotypische Resistenzanalysen werden in Deutschland aufgrund des zeitlichen Aufwands und der hohen Kosten nur noch selten durchgeführt. Während die Gesamtkosten der genotypischen Resistenzbestimmung je nach Testverfahren und Labor zwischen 260 und 400 Euro liegen, ist der Preis für die Phänotypisierung mindestens doppelt so hoch.

Beispiele für kommerzielle **phänotypische Resistenztests** sind

- Antivirogram® von Virco
- PhenoSense™ von Monogram Biosciences
- PhenoTecT™ von InPheno
- Phenoscript™ von VIRalliance.

Zur Durchführung der Resistenzanalyse ist eine Mindestmenge an Viren erforderlich. Je nach Methode und Labor beträgt die virale Mindestmenge 100 bis 1.000 Kopien/ml, bei niedrigeren Virämien ist die Resistenzanalyse häufig nicht möglich.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der phänotypischen Resistenzanalyse

Phänotypische Resistenzanalyse	
Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Direktes Messergebnis • Valides Ergebnis auch bei unbekanntem Resistenz-Mutationen (z.B. bei neuen Substanzen) • Valides Ergebnis auch bei komplexen Mutationsmustern mit z.B. Resensitivierungseffekten 	<ul style="list-style-type: none"> • Detektion von minoren Varianten erst ab 20 % • Klinischer Cut-off nicht für alle Medikamente vorhanden • Teuer (keine Kassenleistung in Deutschland) • Zeitaufwendig (mehrere Wochen) • Keine Angaben zum HIV-1 Subtyp möglich • Medikamenten-Kombinationen bzw. Interaktionen zwischen Medikamenten werden nicht in die Interpretation des Phänotyps einbezogen • Zwischenschritte auf dem Weg zur Resistenzbildung werden nicht detektiert

Grundlagen der Phänotypisierung

Bei einem phänotypischen Resistenztest wird die Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten direkt quantifiziert. Die Replikationsfähigkeit von Virusisolaten wird in der Zellkultur unter dem Selektionsdruck der einzelnen antiretroviralen Substanzen – in steigenden Konzentrationen – gemessen und mit der des Wildtyp-Virus verglichen. Die Medikamentenkonzentration, die benötigt wird, um in der Zellkultur die Replikation eines Virusisolats um 50 % zu hemmen, wird IC_{50} (50 % inhibitory concentration) genannt. Die Empfindlichkeit wird als Quotient aus gemessener IC_{50} und IC_{50} eines Wildtyp-Referenzvirus angegeben. Zur Interpretation wird dieser Quotient – auch Resistenzfaktor (RF) oder „Fold-change“ genannt – mit einem so genannten Cut-off Wert verglichen. Dieser gibt idealerweise an, bis zu welchem Wert der Resistenzfaktor des HIV-Isolats im Vergleich zum Wildtyp-Virus erhöht sein kann, ohne dass ein klinisch relevanter Wirkverlust besteht (Cheng 1973).

Technischer, biologischer und klinischer Cut-off (Schwellenwert)

Man unterscheidet drei Schwellenwerte.

Der *technische* Cut-off ist ein Maß für die messtechnische Variationsbreite.

Der *biologische* Cut-off ist ein Maß für die natürliche Variationsbreite der Empfindlichkeit der Wildtyp-Virusisolate.

Der *klinische* Cut-off gibt an, bis zu welcher IC_{50} -Erhöhung (Fold-change) noch mit einer uneingeschränkten Wirksamkeit zu rechnen ist. Er ist somit der klinisch relevante Schwellenwert. Eine vollständige Resistenz gegen ein Medikament entsteht häufig nicht abrupt, sondern entwickelt sich über sukzessive Aminosäureaustausche (insbesondere bei PIs). Meist wird ein oberer und einen unterer klinischer Cut-off angegeben. Am unteren Cut-off ist das virologische Ansprechen bereits leicht vermindert, ab dem oberen Cut-off ist kein oder nur ein geringes virologisches Ansprechen zu erwarten. Für neuere Medikamente fehlen oftmals aus Datenmangel diese Cut-offs, in diesen Fällen orientiert man sich am biologischen Cut-off.

Bei der phänotypischen Resistenzanalyse werden Mutationen, die selbst keine Resistenz bewirken, aber Hinweise auf eine übertragene, sich entwickelnde bzw. zurückentwickelnde Resistenz liefern, nicht berücksichtigt.

Grundlagen der Genotypisierung

Das Erbmaterial von HIV besteht in der Regel aus 2 RNA (Ribonukleinsäure)-Strängen, die die genetischen Informationen des Virus beinhalten. Innerhalb der Nukleotidsequenzen des HIV-Genoms kodieren je drei Nukleotide, auch Codons genannt, für eine Aminosäure in der Proteinsequenz. Resistenzmutationen werden mit einer Zahl, die die Position des jeweiligen Codons innerhalb des Gens angibt, und zwei Buchstaben beschrieben. Der Buchstabe vor der Zahl bezeichnet die Aminosäure, für die dieses Codon im Wildtyp-Virus an dieser Position kodiert. Der Buchstabe nach der Zahl bezeichnet die Aminosäure, die durch das mutierte Codon gebildet wird. Eine Veränderung der Nukleotidfolge eines Codons, eine Mutation, kann den Einbau einer anderen Aminosäure zur Konsequenz haben, was die Proteinfunktion beeinträchtigen und zu einem Wirkverlust entsprechender antiretroviraler Substanzen führen kann. Bei der M184V zum Beispiel betrifft die entsprechende Mutation das Codon 184 des RT-Gens und führt zu einem Austausch der Aminosäure Methionin (M) gegen Valin (V) im RT-Enzym. Diese Mutation bewirkt, dass das Virus resistent gegen 3TC und FTC wird.

Es gibt sogenannte „stille Mutationen“, die keinen Aminosäureaustausch zur Folge haben. Klinisch relevant sind nur die Mutationen, die einen Aminosäureaustausch bewirken, der auch zu einer Veränderung der Proteinstruktur führt. Diese Veränderung kann beispielweise auch zur Resistenzbildung beitragen. Weiterhin gibt es noch „letale“ Mutationen, die bewirken, dass defekte Proteinstrukturen entstehen und der Vermehrungszyklus des Virus unterbrochen wird.

Mit den genotypischen Verfahren werden Resistenz-assoziierte Mutationen analysiert. Die Mutationen werden über die direkte Sequenzierung des amplifizierten HIV-Genoms oder durch spezifische Hybridisierungsverfahren mit Wildtyp- bzw. mutanten Oligonukleotiden nachgewiesen. Für therapeutische Entscheidungen relevant sind die Sequenzierung der HIV-*pol*-Region, die für die viralen Enzyme Protease, Reverse Transkriptase und Integrase codiert, und der *env*-Region, die für die Hüllproteine gp41 und gp120 codiert. Untersuchungen zeigen, dass auch andere Genbereiche wie die RNase H und der gag-Bereich resistenz-relevant sind. Diese werden hier nicht weiter beschrieben, da sie hauptsächlich im Rahmen von Forschungsprojekten und nicht routinemäßig analysiert werden.

Basis für die Interpretation genotypischer Resistenzmuster ist die Korrelation zwischen Genotyp, Phänotyp und klinischem Ansprechen. Entsprechende Daten kommen aus in-vitro-Selektionsstudien, klinischen Studien, klinischen Beobachtungen und zahlreichen Doppelmessungen, bei denen Mutationen auf ihre phänotypische Resistenz untersucht wurden.

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der konventionellen genotypischen Resistenzanalyse (Populationssequenzierung).

Genotypische Resistenzanalyse	
Vorteile <ul style="list-style-type: none"> • Schnell durchführbar (Tage) • Weit verbreitet (kein S3 Labor) • Auflistung aller Veränderungen in der Nukleotidsequenz • Detektion von Aminosäuren, die einen Hinweis auf eine vorhandene oder sich zurückentwickelnden Resistenz liefern • Angabe zum HIV-1 Subtyp • Kassenleistung (Protease, RT) 	Nachteile <ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Messung • Detektion von minoren Varianten ab 20 % • Komplexe Mutationsmuster sind oft schwierig interpretierbar • Unbekannte Mutationen werden bei der Interpretation nicht berücksichtigt • Interpretationssysteme müssen kontinuierlich aktualisiert werden

Regelbasierte Interpretationssysteme

Häufig basieren genotypische Interpretationssysteme auf Regeln, die von Experten aus Literaturdaten abgeleitet und ein- bis zweimal im Jahr überarbeitet werden. In Deutschland wird zur Interpretation von Resistenzmutationen primär der Algorithmus von HIV-Grade e.V. verwendet (Obermeier 2012). Die wichtigsten Interpretationssysteme sind in der Tabelle 3 aufgelistet. Die kommerziellen Anbieter von Resistenztests haben meist Interpretationsrichtlinien in ihre Systeme integriert.

Datenbasierte Interpretationssysteme und virtueller Phänotyp

Im Gegensatz zu den von Expertenteams erstellten, wissensbasierten Regelsystemen hat man sich bei den datenbasierten Interpretationssystemen geno2pheno oder vircoType™ HIV-1 dem Problem mathematisch genähert – mit dem Ziel, aus einer genetischen Information den Phänotyp bzw. das virologische Ansprechen vorhersagen zu können. Bei diesem „virtuellen Phänotyp“ wird dem individuellen genotypischen Resistenzmuster ein Phänotyp zugeordnet, ohne dass eine Phänotypisierung durchgeführt wurde. Grundlage hierfür sind Datenbanken mit den Ergebnissen paarweise durchgeführter Geno- und Phänotypisierungen.

Das frei verfügbare Resistenzinterpretationssystem geno2pheno basiert auf der Verwendung maschinell lernender Techniken, wie z. B. Support-Vektormaschinen (Beerenwinkel 2003). Es lernt aus den gekoppelten Geno- und Phänotypen, erkennt Gesetzmäßigkeiten und kann so den (virtuellen) Phänotyp ableiten.

Grundlage der vircoType-Interpretation ist ein multiples, lineares Regressionsmodell, das auf einen Datensatz von über 59.000 Genotyp/Phänotyp-Paaren angewendet wird: Für jedes Medikament wird die IC_{50} -Erhöhung bzw. der Fold-change-Wert als Funktion der möglichen Mutationen und Mutationspaare dargestellt. Durch die Berücksichtigung von Mutationspaaren werden Interaktionen zwischen den einzelnen Mutationen in die Resistenzbeurteilung einbezogen. Die Regressionsanalyse ordnet den Mutationen bzw. Mutationspaaren medikamentenspezifische Gewichtungsfaktoren zu. Synergistische Effekte durch das gleichzeitige Auftreten zweier Mutationen werden durch einen positiven Gewichtungsfaktor, antagonistische oder resensitivierende Effekte durch einen negativen Gewichtungsfaktor abgebildet.

Tabelle 3: Resistenzinterpretationssysteme im Überblick

Interpretationssystem (letztes Update)	Interpretation	Freier Zugang	Internet: www.
HIV-GRADE (07/2011), Deutschland	Regelbasiert	ja	hiv-grade.de
Rega V8.0.2 (HIV-1&2) (06/2009), Belgien	Regelbasiert	ja	regaweb.med.kuleuven.be/ software/rega_algorithm/
HIVdb Version 6.1.1 (11/2011), USA	Regelbasiert	ja	hivdb.stanford.edu
ANRS (HIV1&2) V21 (10/2011), Frankreich	Regelbasiert	ja	hivfrenchresistance.org
EuResist EuResist Network GEIE	Datenbasiert	ja	euresist.org
MGRM GeneSeq® (Monogram Bioscience)	Regel- und datenbasiert	nein	monogrambio.com
geno2pheno, Deutschland	Datenbasiert (Virt. Phänotyp)	ja	genafor.org oder geno2pheno.org
Virco®Type HIV-1 (Virco)	Datenbasiert (Virt.Phänotyp)	nein	vircolab.com bzw. janssendiagnostics.com/

Methoden der Tropismusbestimmung

Um in die Zielzelle eindringen zu können, braucht HIV neben dem CD4-Rezeptor sogenannte Korezeptoren. Die zwei wichtigsten sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4. Entsprechend der Korezeptornutzung („Tropismus“) werden die Viren in CCR5- bzw. R5-trope und CXCR4- bzw. X4-trope Viren unterteilt. Virusstämme, die beide Rezeptoren nutzen können, nennt man „dual-trop“. Da diese im Tropismus-Test nicht von einer Mischung aus R5- und X4-tropen Viren zu unterscheiden sind, wird diese Gruppe als „dual/mixed“ (D/M)-trop bezeichnet.

Analog zur Resistenzanalyse kann die Tropismusbestimmung genotypisch oder phänotypisch durchgeführt werden. Trofile™ von Monogram ist, bedingt durch die Verwendung in den Zulassungsstudien von Maraviroc und Vicriviroc, der bekannteste phänotypische Tropismustest. Während der ursprüngliche Standardtest eine Sensitivitätsgrenze von 5 bis 10 % hatte, können mit dem jetzigen ESTA (enhanced sensitivity Trofile™ Assay) minore Viruspopulationen detektiert werden, die weniger als 1 % der Gesamtpopulation ausmachen. Ein anderer phänotypischer Test ist Phenoscript® ENV (EuroFins/VIRAlliance). Die Übereinstimmung zwischen beiden Assays lag in einer Untersuchung bei 85 % (Skrabal 2007).

Bei der genotypischen Tropismusanalyse wird im Gegensatz zur phänotypischen Methode lediglich die für die Bindung entscheidende V3-Region des gp120-Gens sequenziert. Dieser Genabschnitt definiert den viralen Tropismus des Virus. Basierend auf der analysierten Nukleotid- bzw. Aminosäuresequenz erfolgt die Tropismusvorhersage unter Nutzung spezieller bioinformatischer Werkzeuge. Hierzu werden Analysemethoden, wie die Charge Rule, Support-Vektormaschinen (SVM) oder Decision Trees verwendet (Skrabal 2007, Garrido 2008, Obermeier 2008). Frei verfügbare Software für die genotypische Tropismusvorhersage findet sich unter den folgenden Web-Adressen:

- geno2pheno <http://coreceptor.bioinf.mpi-sb.mpg.de/cgi-bin/coreceptor.pl>
coreceptor:
- web-PSSM: <http://indra.mullins.microbiol.washington.edu/webpssm/>
- Wetcat: <http://genomic2.ucsd.edu:8080/wetcat/tropism.html>

Die Interpretation mit dem Korezeptor-Tool von geno2pheno ist weit verbreitet, zeigt gute Übereinstimmung mit ESTA und wird in Europa primär eingesetzt (Prosperi 2010). Im Gegensatz zur phänotypischen Bestimmung unterscheidet die genotypischen Vorhersage nicht zwischen X4-trop dual- bzw. misch-trop. Das mit geno2pheno ermittelte Ergebnis ist die sogenannte Falsch-Positivrate (FPR), die die Wahrscheinlichkeit angibt, dass eine X4-Vorhersage falsch ist. Eine FPR von 0,1 % bedeutet sehr sicher einen X4-Tropismus, eine FPR von 90 % mit hoher Sicherheit einen R5-Tropismus, da das X4-Ergebnis mit 90 %iger Wahrscheinlichkeit falsch wäre. Aktuell werden in den deutschen Leitlinien die Grenzen wie folgt gesetzt: Eine FPR von ≤ 5 % entspricht einem X4-tropen und eine FPR von ≥ 15 % einem R5-tropen Virusstamm. Diese Schwellenwerte gelten ebenfalls für die Testung aus proviraler DNA, die bei supprimierter Viruslast zum Einsatz kommt (s.u.). Bei einer FPR von 5 % bis 15 % kann Maraviroc in Abhängigkeit von der Aktivität der Begleitsubstanzen in Erwägung gezogen werden. In den europäischen Richtlinien wird zur Diskriminierung zwischen R5- und X4-tropen Viren eine FPR von 10 % empfohlen, wobei eine kostenintensive Dreifachbestimmung durchgeführt werden soll. Bei einer FPR von 20 % reicht eine Einfachtestung (Vanderkerckhove 2010). Letzter Wert wird in den europäischen Richtlinien auch für die provirale Messung als Cut-Off angegeben. Um die klinische Relevanz von minoreren X4-tropen Viren zu untersuchen, werden im Rahmen von Studien ultrasensitive Methoden wie die Ultradeep-Sequenzierung (UDS) eingesetzt. Im Gegensatz zur Populationssequenzierung, bei der X4-trope Viren ab einem Anteil von 20 % an der Gesamtpopulation detektiert werden, können damit bis zu weniger als 1 % detektiert werden.

In einer Studie zu MVC+ATV/r bei ART-naiven Patienten wurde der ESTA zur Tropismusbestimmung verwendet. Alle Proben wurden sowohl mit UDS als auch mit der gängigen Populationssequenzierung (mit einer FPR von 5,75 %) reanalysiert. Mit dem ESTA wurden in 123 Fällen (69 %) R5-trope Viren nachgewiesen, in 39 Fällen (22 %) dual/misch-trope Viren. In 16 Fällen (9 %) konnte kein Ergebnis generiert werden. Die Populationssequenzierung fand in 82 % R5-trope Viren, in 15 % X4-trope Viren. In 3 % konnte kein Ergebnis erzielt werden. Die Korrelation für R5-tropes Virus lag für UDS und Populationssequenzierung bei 95 %. Von den Proben, die mit der Populationssequenzierung als R5-trop eingestuft wurden, hatten nur 3 % (3 von 114) einen Anteil an X4-tropen Viren von mehr als 2 %. Für alle fehlgeschlagenen ESTA-Bestimmungen konnte mit der Populationssequenzierung der Tropismus bestimmt werden (Portsmouth 2010a).

Der Vorteil der genotypischen Testverfahren liegt, wie bei der Resistenzeanalyse, in der breiten Verfügbarkeit und dem schnellen Ergebnis. Analysen, in denen sowohl geno- als auch phänotypische Tropismusergebnisse mit dem virologischen Ansprechen korreliert wurden, zeigten, dass die beiden Methoden als gleichwertig anzusehen sind (Braun 2009, Harrigan 2009, s. auch Kapitel CCR5 Antagonisten). Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass der Test auch bei sehr niedriger oder nicht nachweisbarer Viruslast aus proviraler DNA möglich ist. Dies kann beispielsweise für Patienten mit Nebenwirkungen unter ART bedeutsam sein. Wie aus Parallelmessungen hervorgeht, werden X4-trope Viren tendentiell eher in der zellassoziierten proviralen DNA als in der RNA im Plasma nachgewiesen (Verhofstede 2009). Es besteht eine gute Korrelation zwischen den Trofile™-Ergebnissen und genotypischen Tropismusvorhersagen aus proviraler DNA, (Obermeier 2008). Der kommerzielle Trofile™-Test, der seit kurzem auch für provirale DNA angeboten wird, wird entsprechend den Richtlinien in Deutschland nur noch sehr selten bei unklaren Ergebnissen als Bestätigungstest eingesetzt. In den Europäischen Guidelines wird sowohl die genotypische als auch die phänotypische Tropismusbestimmung berücksichtigt (Vandekerckhove 2010).

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Vor- (+) und Nachteile (–) von genotypischer und phänotypischer Tropismusanalyse, exemplarisch anhand von geno2pheno und Trofile (ESTA).

ESTA™ phänotypische Analyse anhand des vollständigen gp160; Ergebnis in Zellkultur bestimmt	Geno2pheno genotypische Analyse auf Basis der V3-Sequenz (Datenbank); Ergebnis berechnet/vorhergesagt
+ An klinischen Daten validiert	+ An klinischen Daten validiert
+ Unterscheidung zwischen R5-, X4- und Dual/Misch-tropen HIV	+ Ergebnis basierend auf dem Ausschluss von X4-tropen Viren
– Monopol (USA)	+ Einsatz weit verbreitet in molekular- biologischen Laboren
– kommerziell / teuer	+ frei verfügbar / kostengünstiger
– Ergebnisdauer: 3–4 Wochen	+ Ergebnisdauer: ca. 5 Arbeitstage
– aus RNA: Viruslast von ≥500–1.000 Kopien/ml erforderlich	+ aus RNA: Viruslast von 100–1.000 Kopien/ml erforderlich
+ neuerdings auch bei nicht nachweisbarer Viruslast aus proviraler DNA möglich	+ Auch bei niedriger/nicht nachweisbarer Viruslast aus proviraler DNA möglich
– Sensitivitätsgrenze: < 1 %	– Sensitivitätsgrenze: ca. 20 %

Resistenzmechanismen

NRTIs werden als Prodrugs verabreicht und erst als Triphosphate wirksam. Bei Nukleotidanaloga sind zwei, bei Nukleosidanaloga drei Phosphorylierungsschritte nötig. Phosphorylierte NRTIs werden kompetitiv zu den natürlichen dNTPs (Desoxy nukleotid-Triphosphate) in die provirale DNA eingebaut. Sie hemmen deren weitere Synthese durch das Enzym Reverse Transkriptase (RT), blockieren so die Verlängerung der proviralen DNA und führen zum Kettenabbruch. Zu unterscheiden sind zwei biochemische Resistenz-Mechanismen (De Mendoza 2002):

Die *sterische Inhibition* wird durch Mutationen vermittelt, die es dem RT-Enzym ermöglichen, strukturelle Unterschiede zwischen NRTIs und dNTPs zu erkennen. Der Einbau von NRTIs wird zugunsten der dNTPs verhindert, so zum Beispiel bei den Mutationen M184V, Q151M, L74V und K65R (Naeger 2001, Clavel 2004).

Bei der ATP (Adenosin-Triphosphat)- oder Pyrophosphat-vermittelten *Phosphorylyse* werden bereits eingebaute NRTIs aus der wachsenden DNA-Kette wieder freigesetzt. Dies ist der Fall bei den Thymidinanaloga-Mutationen M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y und K219Q (Meyer 2000). Diese verursachen Kreuzresistenzen zwischen den NRTIs, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt. Die Mutation K65R wirkt der Exzision der bereits eingebauten NRTIs entgegen. Das Gleichgewicht beider Mechanismen – reduzierter Einbau durch K65R einerseits und Hemmung der Exzision durch K65R andererseits – führt bei den meisten NRTIs zu einer verminderten, bei AZT jedoch zu einer erhöhten Empfindlichkeit (White 2005) und damit zu einer Resensitivierung.

NNRTIs hemmen ebenfalls die RT, unterscheiden sich jedoch chemisch von den NRTIs. Als kleine Moleküle lagern sie an eine hydrophobe Stelle in der Nähe des katalytischen Zentrums der RT an. Mutationen an der NNRTI-Bindungsstelle der RT verringern die Affinität der Inhibitoren und führen zu einem Wirkverlust. Während bei NNRTIs der ersten Generation oft eine Mutation für eine vollständige Resistenz reicht, ist das Mutationsmuster bei den weniger starren NNRTIs der zweiten Generation komplexer (Vingerhoets 2008, Molina 2008).

PIs verhindern die Spaltung des viralen gag-pol-Vorläuferproteins durch das Enzym HIV-Protease. Dadurch werden Viruspartikel produziert, die nicht infektiös sind. PI-Resistenzen entwickeln sich in der Regel langsam, da mehrere Mutationen akkumulieren müssen. Es werden Haupt- und Nebenmutationen unterschieden, die jedoch nur eine grobe Einstufung der Resistenzlage erlauben.

Hauptmutationen („major mutations“) verursachen phänotypisch Resistenzen. Zu ihnen zählen sowohl Mutationen, die unter dem Selektionsdruck eines Medikaments als erste auftreten, als auch Mutationen (häufig auch als primäre Mutationen bezeichnet), die sich im aktiven Zentrum der HIV-Protease befinden und die Bindungsfähigkeit des PIs an dieses Enzym reduzieren. Teilweise führen diese Mutationen auch zu einem Aktivitätsverlust der Protease.

Nebenmutationen („minor mutations“, auch als sekundäre Mutationen bezeichnet) liegen außerhalb des aktiven Zentrums und treten in der Regel erst nach den Hauptmutationen auf. Bisweilen können sie den durch die Hauptmutationen bedingten Verlust an viraler Fitness kompensieren (Nijhuis 1999, Johnson 2007b).

Mutationen an den Positionen 20, 36, 63, und 77 sind polymorph und kommen auch ohne Selektionsdruck häufig vor bzw. entsprechen z.T. den Konsensus-Aminosäuren einiger Non-B-Subtypen. Ihr Beitrag zur Resistenz ist nur gering und hängt vom Vorhandensein anderer Mutationen ab.

Tabelle 5: Resistenzmutationen unter PIs – getrennt nach Haupt- und Nebenmutationen

Hauptmutationen

D30N, V32I, M46I, I47VA, G48V, M48LSTQ, I50V, I54V, M48LTS, L76V, V82A, C48MST, I84V, N88S, L90M

Nebenmutationen (Auswahl)

L10F, R17V, V11I, L23I, L24F, L33F, E35G, K43T, 46V, F53L, Q58E, A71V, TIL, G73C, CATS, T74P, N83D, N88D, DGT, L89V

(letztes Update Mai 2011, HIV Drug Resistance Database, Sequence Analyses Program, Version 6.1.1; http://hivdb.stanford.edu/pages/documentPage/PI_mutationClassification.html)

Entry-Inhibitoren verhindern, dass das Virus in die Zielzelle eindringen kann. Dafür bindet HIV mit seinem Oberflächenprotein gp120 an den CD4-Rezeptor, was zu Konformationsänderungen im gp120 führt und die Bindung des V3-Loops von gp120 mit den Chemokin-Rezeptoren der Zielzelle, CCR5 bzw. CXCR4, ermöglicht. Durch Interaktionen der beiden Heptad Repeat Regionen HR1 und HR2 und des viralen Transmembranproteins gp41 erfolgt eine Konformationsänderung in gp41, die schließlich die Insertion von gp41 in die Zellmembran ermöglicht. **CCR5-Antagonisten** binden an den CCR5-Korezeptor, verhindern so die Interaktion mit gp120 und damit den Eintritt in die Zelle. **Fusionsinhibitoren** verhindern die Fusion der viralen Membran mit der Zellmembran. T-20 ist ein solches synthetisches Peptid, das der C-terminalen HR2-Domäne von gp41 entspricht und kompetitiv zu HR2 mit HR1 interagiert. Dadurch wird die nötige Konformationsänderung in gp41 und so die Fusion verhindert. Bereits ein einzelner Aminosäure-Austausch in HR1 kann die Wirksamkeit von T-20 deutlich einschränken.

Integrase-Inhibitoren verhindern die Integration des viralen Erbgutes, die provirale DNA nach der Transkription, in das Erbgut der Wirtszellen. Zunächst bindet die virale Integrase im Zytoplasma an die 3'Enden der proviralen DNA und bildet den Präintegrationskomplex. Anschließend schneidet die Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus, wodurch neue 3'-Hydroxylgruppen entstehen (3'-Prozessierung). Im Zellkern kommt es zum Strangtransfer, bei dem die Integrase die Endabschnitte der viralen DNA mit der zellulären DNA verbindet. Integrase-Inhibitoren, wie Raltegravir oder Elvitegravir, verhindern den Strangtransfer. Sie

binden an die Integrase und wandern zusammen mit dem Präintegrationskomplex in den Zellkern. In ihrer Gegenwart können die Integrase-Moleküle die Integration der proviralen DNA in die zelluläre DNA nicht mehr katalysieren. Resistenz entsteht durch die Selektion bestimmter (Schlüssel-) Mutationen im Integrase-Gen. Sowohl der Strangtransfer als auch die 3' Prozessierung können dadurch betroffen sein. Es wurden bereits einige unterschiedliche Resistenzprofile und -pfade beschrieben. Die Akkumulation zusätzlicher Mutationen führt zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit (Fransen 2008, Miller 2008).

Transmission resistenter HIV-Stämme

Die Prävalenz der bereits vor Therapiebeginn vorhandenen Resistenzmutationen variiert regional erheblich. Prävalenzen von über 20 % wurden vorübergehend in einigen US-Städten mit einer großen homosexuellen Population und mit langjährigem Zugang zu antiretroviralen Therapien beobachtet. Ältere Arbeiten zur Inzidenz und Prävalenz sind allerdings mit Vorsicht zu bewerten, da nicht jeder Polymorphismus resistenz-assoziiert ist. In 2007 wurden die als Primärresistenz geltenden Mutationen von einer internationalen Forschungsgruppe definiert. Durch die Vereinheitlichung dieser zuletzt in 2009 aktualisierten Mutationsliste können internationale Daten zur Primärresistenz verglichen werden (Bennett 2009).

Tabelle 6: Prävalenz von Primärresistenzen (%) bei unbehandelten Patienten (Auswahl).

Referenz	Land/Region	Zeitraum	Kollektiv	N	Prävalenz
Bartmeyer 2010	Deutschland	1996-2007	Serokonverter	1298	12,4 %
De Mendoza 2005	Spanien	1997-2004	Serokonverter	198	12,1 %
Recordon 2007	Frankreich	1996-2005	Serokonverter	194	15,7 %
Jain 2010	San Francisco	2002-2009	Serokonverter	372	16,0 %
Frentz 2011	Europa	2006-2007	Neu Diagnostizierte	1630	9,7 %
Jayaraman 2006	Kanada	1999-2003	Neu Diagnostizierte	768	10,2 %
Nkengafac 2007	Kamerun	2005-2006	Neu Diagnostizierte	180	7,8 %
Oette 2012	D (NRW)	2001-2009	Chronisch Infizierte	2078	9,2 %
Cane 2005	Großbritannien	1996-2005	Chronisch Infizierte	2357	14,2 %

Die deutsche Serokonverterstudie des Robert Koch-Instituts fand zwischen 1996 und 2009 einen relativ konstanten Anteil von insgesamt 12,2 % (195/1.603) primär-resistenten Viren. NRTI-Resistenzen wurden am häufigsten beobachtet (6,2 %), jedoch mit rückläufiger Tendenz. NNRTI-Resistenzen wurden in 2,4 % der Fälle detektiert, wobei sich ein bis 2007 beobachteter Anstieg zuletzt nicht weiter fortsetzte. Viren mit PI-Mutationen waren in 2,1 % nachweisbar, Zwei- und Dreiklassenresistenz mit 1,5 % bzw. 0,3 % selten (Bartmeyer 2010, Meixenberger 2011).

Bei chronisch infizierten Patienten lag im Zeitraum 2001–2009 der Primärresistenzanteil bei 9,2 % (Oette 2012). Europäische Prävalenzdaten aus den Jahren 2006 bis 2007 kommen aus dem SPREAD-Programm (Strategy to Control Spread of HIV Drug Resistance). Bei 9,7 % der 2.687 neu diagnostizierten HIV-Patienten wurden Viren mit mindestens einer Resistenzmutation gefunden. Der Anteil an NRTI-, NNRTI- und PI-Resistenzen lag bei 5,7 %, 3,9 % und 1,7 %. Bei weniger als 1 % lagen Resistenzen gegen zwei Medikamentenklassen vor (Frentz 2011).

Ultrasensitive Methoden wie die allelspezifische Realtime-PCR (AS-PCR) oder die Ultradeep-Sequenzierung erkennen meist mehr Resistenzmutationen als herkömmliche Sequenzierungsverfahren. In einer Schweizer Studie detektierte eine AS-PCR bei 13 von 74 Patienten (18 %) mit vermeintlichem Wildtyp-Virus noch M184V-

und/oder K103N-Quasispezies als minore Varianten (Metzner 2007a). In einer Studie aus Atlanta wurden so bei 33/205 (16 %) noch Resistenzmutationen nachgewiesen (Johnson 2007a). In einer englischen Studie an 165 anonymisierten Proben aus den Jahren 2003–2006 ergab der Standard-Assay in 13 % der Proben eine Resistenz, die für K103N, Y181C und M184V sensitiveren Verfahren dagegen in 19 %. Durch die empfindlichere Nachweismethode stieg insbesondere der Anteil an M184V-Isolaten von 0,6 % auf 8 %.

Primärresistenzen sind bei therapie-naiven Patienten mit frischer bzw. mit chronischer HIV-Infektion nahezu gleich häufig (Buckton 2010). Dies bedeutet, dass übertragene Primärresistenzen lange persistieren (Pao 2004). In einer spanischen Studie kam es nach im Median 41 Monaten nur bei 3 von 10 Serokonvertenten mit Primärresistenzmutationen zur (partiellen) Rückmutation (De Mendoza 2005b). Im Gegensatz zu K103N oder M184V werden Isolate mit der Mutation K65R seltener übertragen. Sie wurden nur bei 4/194 Patienten (2 %) als minore Virusvariante zu Therapiebeginn detektiert (Metzner 2007b).

Primär übertragene Resistenzmutationen können die Therapieoptionen einschränken und das virologische Ansprechen mindern (Little 2002, Wittkop 2010). Dies wurde auch durch eine Metaanalyse (10 Studien, 985 Patienten) für minore NNRTI-resistente Virusvarianten bestätigt (Li 2011). Wird jedoch die Resistenzlage berücksichtigt, ist ein primärer Therapieerfolg häufig möglich (Oette 2006, Reuter 2008). Anfang 2005 erregte ein New Yorker Patient mit rascher klinischer Progression großes Aufsehen. Er hatte sich mit einem multiresistenten Virus angesteckt, dessen Replikationskapazität der eines Wildtyp-Virus gleich. Therapieoptionen waren stark eingeschränkt. Dieser Fall verdeutlichte die möglichen klinischen Konsequenzen von Primärresistenzen (Markowitz 2005). In 2010 wurde erstmalig von der Transmission eines gegen Integrase-Inhibitoren resistenten Virus berichtet, das zusätzlich NRTI-, NNRTI- und PI- Resistenzmutationen aufwies. Der Autor empfiehlt bei therapie-naiven Patienten mit multiresistenten Viren zusätzlich das Integrase-Gen auf Resistenzmutationen hin zu analysieren (Young 2010).

Klinische Studien und Leitlinien

Die klinische Relevanz genotypischer Resistenztests vor Therapieumstellung wurde in prospektiven, kontrollierten Studien wie VIRADAPT, CPCRA 046 oder Havana belegt (Durant 1999, Baxter 2000, Tural 2002). Dies gilt auch für die phänotypische Resistenztestung (Studie VIRA 3001, Cohen 2002). Patienten, deren Ärzte vor der ART-Umstellung Informationen über Resistenzen besaßen, erzielten deutlichere Viruslastsenkungen als Patienten, deren ART ohne Wissen um die Resistenzlage geändert wurde – dies zu einem Zeitpunkt, zu dem es noch vergleichsweise wenig Therapieoptionen bzw. -alternativen gab. Seither sind diverse neue Medikamente hinzugekommen, die auch für den Einsatz bei bestehenden Resistenzmutationen entwickelt wurden. Mit den Zweit-Generations-NNRTIs und -PIs, die abhängig vom Resistenzprofil unterschiedliche Wirksamkeit zeigen, hat auch die klinische Relevanz der Resistenzbestimmung vor Therapieumstellung zugenommen.

Aus ethischen Gründen werden aktuell keine Studien mehr angelegt, die den Nutzen einer Resistenzanalyse untersuchen: Eine Resistenzanalyse vor ART-Einleitung gehört zur Routinediagnostik in Regionen, in denen die Übertragung resistenter HI-Viren beobachtet wird. Im Rahmen einer groß angelegten retrospektiven Analyse des Eurocoord-Chain Projektes wurde untersucht, ob übertragene HIV-Resistenzen den Erfolg der initialen ART beeinflussten. Insgesamt wurde bei 10.458 Patienten, die ihre ART 1998 begonnen hatten, Blutproben vor Beginn der ART untersucht. Unterschieden wurden Patienten ohne resistente Viren, Patienten mit resistenten Viren,

die aber eine vollständig wirksame ART erhalten hatten sowie Patienten, bei denen mindestens ein Medikament der verordneten ART nicht mehr vollständig wirksam war. Es zeigte sich, dass die Berücksichtigung der Resistenzen essentiell für einen dauerhaften Therapieerfolg war. Patienten, die nicht „resistenz-gerecht“ therapiert wurden, hatten ein 2,6-fach höheres Risiko eines Therapieversagens (Wittkop 2010). Die Resistenztestung ist fester Bestandteil der europäischen und deutschen Leitlinien, sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Patienten. Die Indikation nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Empfehlungen zur Resistenztestung, Deutsch-Österreichische Leitlinien (DAIG 2012).

	Empfehlung zur Resistenztestung	Evidenz-Level	Kommentare
Bisher unbehandelte Patienten			
Primäre/kürzliche Infektion	empfohlen	A II	Meldung an das Serokonverterregister des RKI
Chronische Infektion, vor ART-Beginn	empfohlen	A II	Wenn nicht schon vorher erfolgt
Behandelte Patienten			
Nach erstem Therapieversagen	generell empfohlen vor ART-Wechsel	A II	Abklärung der Ursachen des Therapieversagens!
Mit umfangreicher ART-Vorbehandlung	generell empfohlen vor ART-Wechsel	A II	Abklärung der Ursachen des Therapieversagens!
In oder nach einer Therapiepause	u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend	D III	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

Interpretation genotypischer Resistenzprofile

Die hier zitierten Algorithmen sind nur richtungsweisend. Auf Basis dieser Daten alleine sollte keine Therapieentscheidung getroffen werden. Empfohlen werden eines der in Tabelle 3 genannten Resistenzinterpretationssysteme, wie zum Beispiel <http://www.HIV-Grade.de>.

NRTIs

Bei einigen NRTIs wie 3TC oder FTC verursacht bereits eine einzige Mutation eine hochgradige Resistenz. Deshalb sollten diese Substanzen nur in effektiven Kombinationen eingesetzt werden. Die für 3TC/FTC spezifische Mutation **M184V** führt jedoch auch gleichzeitig zu einem Verlust der viralen Replikationskapazität um ca. 40–60 % (Miller 2003, Deval 2004). Unter 3TC-Monotherapie lag die Viruslast trotz frühem Auftreten der Mutation M184V nach 52 Wochen immer noch 0,5 Logstufen unter der Ausgangsviruslast (Eron 1995). Im Vergleich zu Therapiepausen scheint eine 3TC-Monotherapie die virologische und immunologische Verschlechterung hinauszuzögern (Castagna 2006). FTC und 3TC haben ein nahezu gleiches geno- und phänotypisches Resistenzprofil – ein Therapieversagen ist mit der Mutation M184V verbunden (Borroto-Esoda 2007). Oft wird vorher noch die Mutation M184I detektiert, die dann durch M184V verdrängt werden kann (Schuurmann 1995). Abhängig von der Begleitmedikation wird M184V häufiger unter 3TC als unter FTC, insbesondere in Kombination mit TDF, nachgewiesen (Svicher 2010). In der HEAT-Studie war M184V allerdings unter FTC häufiger (Smith 2008). T69I ist eine seltene Mutation, die in 0,5 % der vorbehandelten und 0,2 % der ART-

naiven Patienten nachgewiesen wird. Diese Mutation bewirkt eine starke Resistenz gegen 3TC, FTC und eventuell auch gegen TDF (Svicher 2010).

Zu den Thymidinanaloga-Mutationen, meist kurz „TAMs“ genannt, zählen die Mutationen **M41L**, **D67N**, **K70R**, **L210W**, **T215Y/F** und **K219Q/E**, die zunächst unter AZT beschrieben wurden (Larder 1989), aber auch durch D4T selektiert werden können (Loveday 1999). Es werden zwei Mutationspfade unterschieden: den sogenannten TAM-1 Pfad mit 41L, 210W und 215Y und den TAM-2 Pfad mit D67N, K70R, T215F und K219Q/E (Flandre 2004). In Abhängigkeit von den einzelnen TAMs und deren Kombination variiert der Resistenzfaktor und entsprechend auch der Resistenzgrad für AZT von einstelligen bis hin zu dreistelligen Werten. Dagegen reicht für D4T ein weitaus niedrigerer Faktor zur vollständigen Resistenz. Dies verdeutlicht, dass Resistenzfaktoren unterschiedlicher Medikamente nicht miteinander verglichen werden dürfen. Unter AZT- und D4T-basierten Regimen wird häufiger der TAM-1 Pfad beobachtet (Cozzi-Lepri 2009). Statt TAMs wird oftmals auch der Begriff der „NAMs“ (Nukleosidanaloga-Mutationen) verwendet, da diese Mutationen auch mit einer Kreuzresistenz gegenüber DDI, ABC und TDF verbunden sind (Harrigan 2000). Für ABC, DDI und TDF gilt, dass TAMs nur „re-selektioniert“ werden, nicht aber neu entstehen (s. Tabelle 8).

Unter einer versagenden ABC- oder DDI-Therapie treten meist die Mutationen **L74V/I** und seltener die Mutation **K65R** auf. **Y115F** ist eine spezifische Resistenz-assoziierte ABC-Mutation, die die Wirksamkeit von TDF aber auch beeinträchtigt.

Unter TDF wird primär die Mutation **K65R** selektioniert. Sie bewirkt eine intermediäre Resistenz gegenüber TDF, ABC, DDI, 3TC, FTC und D4T (Shafer 2003, Garcia-Lerma 2003). Bei bereits vorhandenen TAMs wird K65R kaum beobachtet, denn TAMs und K65R stellen zwei antagonistische Resistenzpfade dar. K65R tritt nur selten auf demselben Genom zusammen mit TAMs auf und praktisch nie zusammen mit L74V (Wirden 2005). Ähnlich wie in den großen klinischen TDF-Studien mit divergenten Therapieregimen scheint sich die Inzidenz der Mutation K65R bei ≤ 5 % stabilisiert zu haben. Dagegen wurde bei den Triple-Nuke-Kombinationen wie TDF+3TC+ABC oder TDF+3TC+DDI häufig ein Therapieversagen in Zusammenhang mit K65R beobachtet (Gallant 2003, Landman 2005). Als Grund für die hohe Versagerate wird die niedrige genetische Barriere dieser Therapieregime vermutet: Das Auftreten der Mutation K65R bewirkt einen Sensitivitätsverlust gegen alle drei Medikamente.

K65R erhöht die Sensitivität gegenüber AZT bzw. bewirkt eine Resensitivierung gegenüber AZT, falls bereits wenige TAMs vorhanden sind (White 2005, Underwood 2005). Umgekehrt reduzieren TAMs die K65R-assoziierte Resistenz gegen TDF, ABC und DDI (Parikh 2007).

Wie M184V reduziert auch K65R (im Gegensatz zu TAMs oder L74V/I) die virale Fitness: die mediane Replikationskapazität für Viren mit M184V/I oder K65R liegt bei 68 % bzw. 72 % (McCull 2005), bei gleichzeitigem Vorhandensein von K65R und M184V sinkt sie auf nur 29 % (Miller 2003, Deval 2004). Seltener als K65R wurde die Mutation **K70E** oder **K70G** unter versagernder Therapie mit Tenofovir beobachtet, insbesondere bei Kombinationen mit Abacavir und 3TC (Delaugerre 2008, Bradshaw 2007).

Die Mutationen **M184V**, **L74V** sowie die NNRTI-spezifischen Mutationen L100I und Y181C können einen antagonistischen Effekt auf die Resistenzentwicklung gegenüber NRTIs ausüben (Vandamme 1999, Underwood 2005). **M184V** bewirkt für AZT und für D4T eine IC_{50} -Minderung um ca. 50 bzw. 30 %. L74V/I mit oder ohne M184V führt für AZT und TDF zu einer IC_{50} -Minderung um ca. 70 % (Shafer 1995, Larder 1999, Miller 2001+2004a, Underwood 2005). Im Gegensatz dazu kann M184V zusammen mit multiplen TAMs die Resistenz gegenüber ABC verstärken (Harrigan 2000, Shafer 2003).

Eine so genannte **Multi-Drug-Resistenz (MDR)** gegenüber allen Nukleosid-Analoga liegt vor, falls eine der folgenden Kombinationen vorkommt: **T69SSX**, d. h. die Mutation T69S plus einer Insertion von zwei oder mehr Aminosäuren (SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70, plus eine AZT-assoziierte Mutation oder aber **Q151M** plus eine weitere MDR-Mutation wie **V75I, F77L oder F116Y** (Masquelier 2001, Miller 2001, Miller 2004). Die MDR-Mutation **Q151M** allein bewirkt eine intermediäre Resistenz für AZT, D4T, DDI und ABC. Sie kommt mit einer Prävalenz von unter 5 % selten vor. Gegenüber TDF, 3TC, FTC führt Q151M nur zu einem geringen Aktivitätsverlust. In Kombination mit Mutationen an den Positionen 75, 77, und 116 entstehen dagegen hochgradige Resistenzen für AZT, DDI, D4T und ABC und eine intermediäre Resistenz für TDF (Shafer 2003).

Diese T69SSX-Insertion oder auch die Mutation Q151M führen jeweils zusammen mit der Mutation M184V zu einer um ca. 70 % verminderten viralen Replikationskapazität (Miller 2003, Deval 2004).

Quantitative Empfindlichkeitsmessungen an großen Kohorten zeigten, dass bei NNRTI-vorbehandelten Patienten in bis zu 29 % eine **Hypersuszeptibilität gegenüber NNRTIs** (Erniedrigung der inhibitorischen Konzentration um den Faktor 0,3–0,6) besteht. Eine reduzierte AZT- bzw. 3TC-Empfindlichkeit korrelierte invers mit einer erhöhten NNRTI-Suszeptibilität (Shulman 2000). Insbesondere die RT-Mutationen **T215Y, H208Y und V118I** sind prädiktiv für eine Hypersuszeptibilität gegenüber Efavirenz. Dies gilt auch für nicht-Thymidinanaloga-assoziierten NAMs, wie K65R, T69X, M184V und insbesondere die Kombination K65R+M184V (Whitcomb 2002, Shulman 2004, Coakley 2005a). Bislang haben diese Ergebnisse jedoch nicht zu neuen Therapiestrategien geführt.

NNRTIs

Erstgenerations-NNRTIs (Efavirenz, Nevirapin)

Bei den NNRTIs sind zahlreiche Mutationen beschrieben, die isoliert aber auch kombiniert auftreten können. Eine einzige Mutation kann bereits in einer hochgradigen Resistenz gegenüber einem oder mehreren NNRTIs resultieren.

Die häufige Mutation K103N bewirkt eine 20–50-fache Resistenz gegen Efavirenz und Nevirapin (Petropolis 2000). Y181C/I bewirkt eine 30-fache Nevirapin-Resistenz. Auch der Therapieerfolg von Efavirenz scheint dann nur vorübergehend zu sein, weshalb auch Efavirenz bei Vorliegen dieser Mutation nicht verordnet werden sollte. G190A ist mit einer hochgradigen Nevirapin-Resistenz sowie einer intermediären Efavirenz-Resistenz verbunden, **G190S** und Y188C/L/H mit einer hohen Resistenz gegen beide Substanzen (Shafer 2003, De Mendoza 2002).

Mutationen, wie L101P können schon alleine eine starke Resistenz bewirken. V106A führt sogar zu einer über 30-fachen Nevirapin-Resistenz. Im Gegensatz zu Subtyp B-Viren entsteht bei Subtyp C-Viren häufiger die Mutation V106M. Sie ruft nicht nur eine Nevirapin-Resistenz, sondern auch eine Efavirenz-Resistenz hervor (Grossman 2004). Der weitere Einsatz von Erstgenerations-NNRTI ist bei Nachweis entsprechender Mutationen nicht zu empfehlen, damit nicht weitere Mutationen selektioniert werden, die die Wirksamkeit von Zweitgenerations-NNRTI beeinflussen können.

Zweitgenerations-NNRTIs

Etravirin ist gegen Viren mit einzelnen NNRTI-Mutationen wie K103N, Y188L und/oder G190A aktiv (Andries 2004). Im Vergleich zu anderen NNRTIs hat Etravirin eine höhere genetische Barriere, wahrscheinlich aufgrund einer flexiblen Bindung an die Reverse Transkriptase. Eine hochgradige Resistenz wird meist bei mehr als zwei Mutationen beobachtet (Mills 2007, Katlama 2007, Vingerhoets 2007). Im Labor

wurden vor allem die RT-Mutationen V179F (eine neue Variante an dieser Position) und Y181C selektiert, aber auch L100I, E138K, Y188H, G190E, M230L und V179I (Brillant 2004, Vingerhoets 2005). Die häufig vorkommende Mutation K103N beeinflusst die Wirksamkeit nicht (Vingerhoets 2006).

In den DUET-Studien wurden insgesamt 17 Resistenz-assoziierte Etravirin-Mutationen mit unterschiedlicher Gewichtung identifiziert. Y181I/V erhielt den höchsten Punktwert von 3, gefolgt von L100I, K101P, Y181C und M230L mit 2,5. E138A, V106I, G190S und V179F wurde ein Punktwert von 1,5 und den übrigen Mutationen einer von 1 zugeordnet. Ein Gesamtscore von 0–2 Punkten war mit einer virologischen Ansprechrate von 74 % (bestes Ansprechen), 2,5–3,5 Punkte mit 52 % (intermediär) und ≥ 4 Punkte mit 38 % (vermindertes Ansprechen) assoziiert.

In einem Panel von 4.248 NNRTI-resistenten klinischen HIV-1 Isolaten wiesen die am stärksten gewichteten Mutationen Y181I bzw. Y118V eine niedrige Prävalenz von 1,5 % bzw. 0,9 % auf. Die Mutation Y181C, die häufiger unter Nevirapin als unter Efavirenz selektiert wird, hatte dagegen eine Prävalenz von 32 % (Vingerhoets 2008). Monogram hat einen Etravirin-Score mit 37 ebenfalls gewichteten Mutationen entwickelt. Mutationen mit einem Punktwert 4, der höchsten ResistenzEinstufung, sind L100I, K101P und Y181C/I/V. Einen Punktwert von 3 haben E138A/G, V179E, G190Q, M230L, K238N, einen Punktwert von 2 haben K101E, V106A/I, E138K, V179L, Y188L, G190S. Einen Punkt haben V90I, A98G, K101H, K103R, V106M, E138Q, V179D/F/I/M/T, Y181F, V189I, G190A/E/T, H221Y, P225H und K238T. Ab 4 Punkten ist ein Wirkverlust von Etravirin wahrscheinlich. Der Wirkungsverlust steigt mit steigendem Gesamtscore (Haddad 2010).

Rilpivirin scheint wie Etravirin in seiner Wirksamkeit nicht oder kaum von einzelnen NNRTI-Mutationen wie K103N, V106A oder G190A beeinträchtigt zu werden. *In vitro* wurden folgende Mutationen selektiert: V90I, L100I, K101E, V106A/I, V108I, E138G/K/Q/R, V179F/I, Y181C/I, V189I, G190E, H221Y, F227C und M230I/L (Azijn 2009). In einer Studie an therapienaiven Patienten ohne bekannte NNRTI-Mutation wurden die meisten *in vitro* Mutationen bestätigt (K101E, K103N, E108I, E138K/R, Y181C und M230L; Molina 2008). Es besteht eine Kreuzresistenz von über 90 % zwischen Rilpivirin und Etravirin.

Im Rahmen zweier Phase 3-Studien (ECHO und THRIVE), in denen Rilpivirin gegen Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI getestet wurde, war virologisches Versagen unter Rilpivirin häufiger (10,5 % versus 5,7 %), insbesondere bei Patienten mit Viruslastwerten über 100.000 Kopien/ml. Zudem wurden bei Therapieversagen unter Rilpivirin häufiger Resistenzmutationen nachgewiesen als bei Therapieversagen unter Efavirenz (63 % vs. 54 %). Die häufigsten Mutationen unter Rilpivirin waren dabei E138K (45 %), K101E (13 %), H221Y (10 %), V189I (8 %), Y181C (8 %) und V90I (8 %). Bei 46 %, 31 % und 23 % der resistenten Isolate wurden 1, 2 bzw. 3 NNRTI-Mutationen nachgewiesen. Bei Therapieversagen mit Efavirenz traten andere primäre Mutationen auf, wie K103N, V106M und Y188C.

Auch NRTI-Mutationen wurden bei Therapieversagen unter Rilpivirin häufiger als unter Efavirenz nachgewiesen (68 % versus 32 %). Unter Rilpivirin war dies vor allem M184I, unter Efavirenz dagegen M184V (Eron 2010, Rimsy 2012).

PIs

Erstgenerations-PIs

Das Spektrum relevanter PI-Mutationen ist sehr groß. Obwohl bei Akkumulation mehrerer PI-Mutationen eine moderate bis hohe Kreuzresistenz zwischen den Erstgenerations-PIs beschrieben ist, sind für die einzelnen Substanzen die primären Mutationen relativ spezifisch. Bei früher Umstellung auf eine andere PI-Kombination,

d. h. vor Akkumulation mehrerer Mutationen, kann die Folgetherapie durchaus erfolgreich sein. Die meisten Daten zu den primären Mutationen stammen aus Zeiten, in denen die PIs noch ungeboostert gegeben wurden. Unter einer Primärtherapie mit geboostertem Lopinavir, Fosamprenavir, Saquinavir, Atazanavir oder Darunavir plus je zwei NRTIs treten dagegen auch bei virologischem Versagen extrem selten primäre PI-Mutationen auf. Falls Mutationen nachgewiesen werden sind dies meist NRTI-Mutationen (Eron 2006, Walmsley 2007, Clumeck 2007, Gathe 2008, Lataillade 2008, Molina 2008). Primäre Resistenzen unter geboosterten PIs – selbst unter PI-Monotherapie – sind bislang Einzelfälle geblieben (Conradie 2004, Friend 2004, Lanier 2003, Coakley 2005b, Lataillade 2008).

Nelfinavir: Resistenzprofile mit der primären Mutation D30N sowie weiteren sekundären Mutationen bewirken nur eine geringe Kreuzresistenz zu anderen PIs (Larder 1999). Während bei Subtyp B-Viren unter Nelfinavir häufig zunächst D30N oder M46I plus N88S als erste Mutationen auftreten, sind das bei den Subtypen C, G und AE häufiger die Mutationen L90M und I84V (Snoeck 2006).

Ungeboostertes **Saquinavir** selektiert G48V/M, eine Mutation, die die Empfindlichkeit um das 10-fache reduziert. Zusammen mit L90M kann ein hochgradiger Sensitivitätsverlust entstehen (Jacobson 1995). Ein Versagen geboosteter Saquinavir-Therapien (siehe Tabelle 10) wird meist durch mehrere Mutationen verursacht, insbesondere in Kombination mit I84V/A (Valer 2002). Die Mutation L76V kann dagegen zu einer klinisch relevanten Resensitivierung führen (Braun 2007).

Fosamprenavir: Unter versagernder Therapie wurden insbesondere folgende, primäre Resistenzmutationen selektiert: I54L/M, I50V oder V32I plus I47V – jeweils häufig zusammen mit der Mutation M46I (Maguire 2002). In der Zephir-Studie wurde an 121 Patienten das virologische Ansprechen auf eine Therapie mit Fosamprenavir/r evaluiert. Bei weniger als drei Mutationen aus L10I/F/R/V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/S/T, I84V und L90M sank die Viruslast zu Woche 12 um 2,4 Logstufen, im Vergleich zu nur –0,1 log bei 4 oder mehr Mutationen. Eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreichten 80 % der Patienten mit maximal 3 Mutationen, verglichen mit 35–45 % mit 4–7 Mutationen und nur 10 % mit mehr Mutationen (Pellegrin 2005).

In einer retrospektiven Untersuchung an 73 PI-vorbehandelten war N88S/D mit erhöhtem Ansprechen assoziiert (Masquelier 2008). L76V kann unter Fosamprenavir oder Lopinavir entstehen (Müller 2004).

Lopinavir: Wie bei anderen geboosterte PIs sind Mutationen unter einer Primärtherapie extrem selten. Einzelfälle berichten von virologischem Versagen mit dem vorübergehenden Auftreten der Mutation V82A, das gefolgt war von den Mutationen V32I, M46M/I und I47A (Friend 2004). In einer Monotherapie-Studie wurden drei Isolate mit der Mutation L76V detektiert (Delaugerre 2007).

Bei PI-vorbehandelten Patienten korreliert das Ansprechen auf Lopinavir negativ mit der Anzahl folgender Mutationen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, L90M. Bei bis zu 5 Mutationen ist die IC_{50} im Median um den Faktor 2,7 erhöht, bei 6–7 Mutationen schon um 13,5 und bei mindestens 8 Mutationen um den Faktor 44 (Kempf 2001). Ein anderer Resistenzalgorithmus für Lopinavir/r bezieht 20 Mutationen an 12 verschiedenen Positionen ein (L10F/I, K20I/M, M46I/L, I50V, I54A/M/S/T/V, L63T, V82A/F/S sowie G16E, V32I, L33F, E34Q, K43T, I47V, G48M/V, Q58E, G73T, T74S, L89I/M). Bei 7 Mutationen ist von einer IC_{50} -Erhöhung um den Faktor 10 und damit von einer Resistenz auszugehen. Unter Lopinavir-Versagen werden vor allem Mutationen an den Positionen 46, 54 und 82 selektioniert, seltener L33F, I50V oder V32I zusammen mit I47V/I (Parkin 2003, Mo 2005).

I47A, eine Mutation, die erst nach der Einführung von Lopinavir beobachtet wurde, erniedrigt die Bindungsaffinität für Lopinavir und bewirkt einen 86 bis >110-fachen Sensitivitätsverlust. Dahingegen führt I47A aufgrund einer höheren Bindungsaffinität für Saquinavir zu einer Hypersuszeptibilität (Kagan 2005).

Dass auch bei 5 bis 10 Resistenzmutationen, die eigentlich für eine komplette PI-Kreuzresistenz sprechen, eine Resensitivierung möglich ist, wurde von einer deutschen Arbeitsgruppe beschrieben. Die Mutation L76V, die in erster Linie durch Lopinavir, seltener auch durch Amprenavir selektiert wird, ist mit einer Resistenz gegen Lopinavir, Amprenavir und Darunavir assoziiert, kann aber zu einer Resensitivierung für Atazanavir, Saquinavir oder Tipranavir führen (Müller 2004, De Meyer 2006b, Wiesmann 2011).

Atazanavir hat zumindest partiell ein eigenes Resistenzprofil. Bei therapie-naiven Patienten wird primär meist die Mutation I50L selektioniert – häufig in Kombination mit A71V, K45R, und/oder G73S. I50L führt zwar zu einem Sensitivitätsverlust gegenüber Atazanavir, erhöht jedoch die Empfindlichkeit gegenüber den anderen Erstgenerations-PIs, deren Bindungsaffinität für die HIV-Protease insbesondere bei I50L+A71V zwei- bis neunfach erhöht ist. Selbst in Gegenwart anderer primärer und sekundärer PI-Mutationen kann I50L die Suszeptibilität anderer PIs erhöhen (Colonna 2002, Weinheimer 2005). Bei PI-vorbehandelten Patienten entstand I50L jedoch nur in einem Drittel der Fälle (Colonna 2004). Die Akkumulation von PI-Mutationen wie L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, L90M und insbesondere I84V führen zu einem Sensitivitätsverlust. Bei ungeboostertem Atazanavir korreliert die Zahl dieser Mutationen mit der Viruslastsenkung.

Die genetische Barriere von geboostertem Atazanavir ist im Vergleich zu ungeboostertem Atazanavir deutlich höher (Colonna 2004, Gianotti 2005): In der CASTLE-Studie an therapie-naiven Patienten wurden lediglich in zwei Fällen PI-resistente Viren unter geboostertem Atazanavir nachgewiesen. Bei einem Patienten, bei dem Viren mit M46M/I+N88N/S detektiert wurden, konnte die Viruslast bei gleicher ART zu Woche 96 unter 50 Kopien/ml gesenkt werden. Bei dem zweiten Patienten war ein Zwei-Klassen-resistentes Virus mit folgenden PI-Mutationen V32I+M46I+L90M und den RT-Mutationen K65K/R, K70K/E, M184V nachweisbar. Es ist unklar, ob minore Resistenzen vor Therapie vorlagen (Lataillade 2008).

Der von Pellegrin und Kollegen entwickelte „Reyaphar-Score“ beinhaltet Mutationen an 12 Positionen, die mit reduziertem Ansprechen auf geboostertes Atazanavir assoziiert sind (L10I/F/R/V, K20I/M/R, L24I, M46I/L, I54L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V77I, V82A/F/S/T, I84V und L90M). Bei weniger als 5 „Reyaphar-Mutationen“ betrug die gemittelte Viruslastreduktion nach 12 Wochen 1,4 Logstufen, bei mehr als 5 Mutationen nur noch 0,5 Logstufen (Pellegrin 2006).

Zweitgenerations-PIs

Tipranavir wirkt gut gegen Viren mit multiplen PI-Resistenzen. Selbst bei verminderter Empfindlichkeit auf Darunavir erwies sich noch ca. die Hälfte von 586 Virusisolaten als empfindlich auf Tipranavir (De Meyer 2006a). *In vitro* waren L33F und I84V die ersten Mutationen, die unter Tipranavir auftraten, allerdings gingen sie nur mit einer 2-fach erniedrigten Sensitivität einher. Am Ende der Selektionsexperimente wurden Viren mit 10 Mutationen (L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V, A71V, V82L, I84V) und einer um den Faktor 87 verminderten Suszeptibilität beobachtet (Doyon 2005). Einige dieser Mutationen galten frühzeitig als Schlüsselmutationen, den damals so genannten PRAMs (protease inhibitor-resistance associated mutations). In Reanalysen der Phase II/III-Studien wurden einige PRAMs bestätigt, andere jedoch als klinisch nicht relevant eingestuft (z.B. L90M), aber auch neue Resistenz-

mutationen identifiziert (Kohlbrenner 2004). Daraus wurde der „ungewichtete“ Tipranavir-Mutationsscore entwickelt, der 21 Proteasemutationen an 16 Positionen einbezieht (Baxter 2006). Dieser ungewichtete Score wurde mit einem „gewichteten“, aus den klinischen RESIST-Studien generierten Tipranavir-Score weiter entwickelt (Scherer 2007). Einbezogen wurden Mutationen des ungewichteten Tipranavir-Scores plus fünf Mutationen (24I, 30N, 50L/V, 54L, 76V), denen man eine erhöhte Tipranavir-Suszeptibilität zuordnete. Den Mutationen wurden somit positive oder negative Gewichtungspunkte zugeordnet, die aufsummiert den gewichteten Tipranavir-Score ergeben. Die Hauptmutationen („major mutations“) I47V, I54A/M/V, Q58E, T74P, V82L/T, N83D tragen wesentlich zur Resistenz gegen Tipranavir bei und haben ein Gewicht von 3 bis 6. Mutationen mit erhöhter Empfindlichkeit und negativem Gewicht zwischen -7 und -2 sind L24I, I50L/V, I54L und L76V. Die Mutationen 33F, 13V und 69K, die häufiger bei Non-B-Subtypen vorkommen, wurden aus dem Score entfernt. Bei einem Score zwischen 3 und 10 ist Tipranavir noch partiell wirksam, und erst über 10 geht man bei diesem Algorithmus von einer Resistenz aus. Nationale Resistenzalgorithmen unterscheiden sich insbesondere in der Gewichtung, die den einzelnen Mutationen zugeordnet wurde (siehe Tabelle 10).

Darunavir besitzt ebenfalls eine gute Aktivität gegen ein großes Spektrum PI-resistenter Viren. In vitro entwickelt sich eine Resistenz gegen Darunavir langsamer als gegen Nelfinavir, Amprenavir oder Lopinavir. In vitro wurden nach mehreren Passagen neben R41T und K70E zwei Mutationen selektiert, die mit einer reduzierten Replikationsfitness einhergingen. Viren mit einer über 10-fachen Suszeptibilitätsverlust gegen Darunavir zeigten zwar auch gegenüber Saquinavir den entsprechenden Suszeptibilitätsverlust, nicht aber gegen andere PIs (Atazanavir wurde nicht untersucht). Bei primärem Versagen muss also nicht notwendigerweise von einer kompletten Kreuzresistenz ausgegangen werden (De Meyer 2003+2005).

Elf Mutationen an 10 Positionen wurden, sofern mindestens drei auftraten, mit einer verminderten Ansprechrate auf geboostertes Darunavir assoziiert: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V und L89V. Die einzelnen Mutationen scheinen jedoch die Empfindlichkeit unterschiedlich stark zu beeinflussen. An erster Stelle steht I50V, gefolgt von I54M, L76V und I84V. Danach folgen V32I, L33F und I47V. Den geringsten Einfluss haben V11I, I54L, G73S und L89V. Diese Gewichtung muss allerdings noch validiert werden.

Neue Mutationen, die bei Therapieversagen auftraten, sind V32I, L33F, I47V, I54L und L89V. Ca. 50 % dieser Isolate waren noch sensibel auf Tipranavir. Umgekehrt waren über 50 % der Isolate mit verminderter Tipranavir-Empfindlichkeit noch empfindlich auf Darunavir (De Meyer 2006a+b, Prezista US Product Information 2006, Johnson 2008). Der Nachweis der Mutation V82A ist, basierend auf den POWER/DUET-Studien, positiv mit einem Ansprechen korreliert (De Meyer 2009). Eine Datenbankanalyse von ca. 50.000 gepaarten Geno- und Phänotypen ergab, dass zwischen 2006 und 2009 der mediane Resistenzfaktor für die Darunavir-resistenten Proben ($n=2141$) von 38 auf 50 anstieg und für Tipranavir von 7,6 auf 4,3 sank. In diesem Zeitraum wurde, wahrscheinlich durch den erhöhten Einsatz, ein Anstieg bekannter Darunavir-Mutationen beobachtet: I50V (von 11 auf 15 %), I54L (von 17 auf 33 %) und L76V (von 5 auf 9 %). Die drei Mutationen E35N, I47A und V82L wurden erstmalig mit einer Resistenz für beide Substanzen assoziiert. Dagegen wurden L10F, G48M und V82F alleine Darunavir und I54S, I84V und I84C alleine Tipranavir zugeordnet. Diese zumindest partiell unterschiedlichen Mutationsmuster könnten strategisch genutzt werden (Stawiski 2010).

Integrase-Inhibitoren

Sequenzanalysen bei Viren von therapienaiven Patienten zeigten, dass das Integrase-Gen zwar sehr polymorph ist, jedoch die meisten relevanten Resistenzpositionen, wie zum Beispiel an den Positionen 148 und 155, konserviert sind (Hackett 2008).

Raltegravir: Im Rahmen der STARTMRK Studie an therapienaiven Patienten waren nach 156 Wochen nur bei vier Patienten Raltegravir-Mutationen nachweisbar. Bei 42 von 49 Patienten mit virologischem Versagen wurde keine Resistenz nachgewiesen (Markowitz 2007, Rockstroh 2011).

Bei vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen unter Raltegravir wurden im wesentlichen drei Schlüsselmutationen bzw. Resistenzpfade beschrieben: N155H, Q148K/R/H und seltener Y143R/C. Weitere Mutationen, die zusammen mit N155H beobachtet wurden, waren L74M, E92Q, T97A, V151I, G163R, G163K, S230R. In Kombination mit Q148K/R/H können nachfolgende Mutationen auftreten: L74M, T97A, E138A, E138K, G140A, G140S und G163R, wobei Mutationen der Position 140 dominieren. Die Mutationen Q148K/R/H und N155H kommen nicht gleichzeitig auf dem selben Virusgenom vor, dies gilt auch für die Mutation E92Q und Mutationen der Position 148. Das meist zeitlich versetzte Auftreten zusätzlicher Mutationen zu den Schlüsselmutationen N155H oder Q148K/R/H bewirkt eine Zunahme der Resistenz, und erhöht, je nach Mutationsmuster, die zuvor reduzierte virale Fitness. Dies gilt insbesondere für den Mutationsweg Q148H (Goethals 2008, Hatano 2008). Viren mit dem Mutationsmuster N155H plus weiteren Sekundärmutationen werden oft durch eine resistenterere und fittere Viruspopulation mit dem Mutationsmuster Q148H + G140S verdrängt (Fransen 2008, Miller 2008). Deshalb sollte Raltegravir bereits bei Detektion einer ersten Schlüsselmutation abgesetzt werden, um den Effekt möglicher Zweitgenerations-Integrase-Inhibitoren nicht zu gefährden. Seltenerer entsteht eine Raltegravir-Resistenz über die Mutation Y143H/R/C, zum Beispiel in Kombination mit E92Q, T97A, V151I, G163R oder S230R (Cooper 2007, Hazuda 2007, Fransen 2008, Steigbigel 2008). Ebenso können Viruspopulationen mit der Mutation N155H durch Viruspopulationen mit Y143C/H/R ersetzt werden (da Silva 2010).

Bei Patienten mit bestehenden Resistenzmutationen ist darauf zu achten, dass Raltegravir nicht als funktionelle Monotherapie eingesetzt wird. In der SWITCHMRK-Studie führten Patienten mit virologisch erfolgreicher Lopinavir/r-basierter ART diese entweder weiter oder ersetzten Lopinavir/r durch Raltegravir. Im Raltegravir-Arm gab es häufiger virologisches Versagen, wahrscheinlich aufgrund archivierter Resistenzmutationen, die die Wirksamkeit des NRTI-Backbones beeinträchtigten. Die genetische Barriere von Raltegravir ist demnach nicht so hoch wie die eines geboosterten PIs, der, anders als Raltegravir, in bestimmten Fällen auch als Monotherapie eingesetzt werden kann (Gatell 2009).

Elvitegravir: Die bisher am häufigsten aufgetretenen Mutationen sind E92Q, E138K, Q148R/H/K und N155H. Hochgradige Kreuzresistenz zwischen Raltegravir und Elvitegravir liegt bei der Kombination Q148H/R+G140S vor (McCull 2007, DeJesus 2007, Margot 2011). E92Q ist häufig assoziiert mit der kompensatorischen Mutation L68V (Goodmann 2008). Da unter Elvitegravir auch Raltegravir-spezifische Resistenzmutationen entstehen, schien bisher ein Erfolg von Raltegravir nach Elvitegravir-Versagen als eher unwahrscheinlich (Goodman 2008, Waters 2009). Dies gilt aber nicht unbedingt für alle Raltegravir-Mutationen. So wird diskutiert, ob eine Kreuzresistenz bei der Mutation Y143R vorliegt (Métifiot 2011). Weiterhin unterscheiden sich oftmals die Resistenzmuster bei virologischem Versagen unter Raltegravir und Elvitegravir, wie eine Phase III Studie (Elvitegravir Study 183-0145) bei vorbehandelten Patienten zeigte. Bei insuffizienter Suppression oder bestätigtem Wieder-

anstieg der Viruslast auf >400 Kopien/ml wurden unter Elvitegravir die Mutationen T66I/A mit 12% und E92Q mit 8 % am häufigsten nachgewiesen. Unter Raltegravir dagegen wurde T66I/A nicht, und E92Q nur bei 1% detektiert (Molina 2011, Margot 2011). T66I bewirkt im phänotypischen Test eine Resistenz gegen Elvitegravir (mittlerer Resistenzfaktor 6,6–15), nicht aber gegen Raltegravir (0,5–1,4). In Kombination mit E92Q ändert sich der Resistenzfaktor für beide Substanzen erheblich (mittlerer RF für Raltegravir 18, für Elvitegravir 190). Für E92Q alleine liegt der mittlere RF bei 2,6–6,0 für Raltegravir und bei 13,5–33 für Elvitegravir (Kobayashi 2011, Van Wesenbeck 2011, Margot 2012).

Dolutegravir: In 2012 beginnen Phase III Studien mit diesem viel versprechenden Integrase-Inhibitor, der im Vergleich zu Raltegravir und Elvitegravir wahrscheinlich eine höhere genetische Barriere besitzt (Kobayashi 2011). In vitro wurde, wenn überhaupt, nur eine geringe Kreuzresistenz nachgewiesen (Lalezari 2009, Sato 2009). In der Viking-Studie, in der 27 Patienten mit Raltegravir-spezifischen Resistenzmutationen jeweils Dolutegravir 50 mg QD erhielten, erreichten an Tag 11 immerhin 21/27 Patienten eine Viruslast von <400 Kopien/ml oder eine Viruslastsenkung von mindestens 0,7 log. Mutationen an der Position 148 in Kombination mit zwei weiteren Sekundärmutationen hatten allerdings negative Auswirkungen. Durch eine höhere Dosis (50 mg BID) scheinen diese, wie in einer zweiten Kohortenanalyse gezeigt wurde, zumindest kurzfristig überwunden werden. Resistenzmutationen an den Positionen 143 und 155 blieben ohne Einfluss auf die Wirksamkeit (Eron 2011, Soriano 2011). Mittlere Resistenzfaktoren von >2.5 in vitro oder ex vivo sah man bei **I151L** (3,6), **T66K+L74M** (3,5), **Q148R** (1,6-3,1), **E138K+Q148R** (3,0-4,0), **G140C+Q148R** (4,9), **E138K+Q148K** (19), **G140S+Q148H** (2,6-17,7), **G140S+Q148H+T92A** (14,4), **E138A+G140S+Y143H+Q148H** (27,1), **G140S+Q148R** (8,3-9,1), **G140S+Q148R+G163R** (13,4), **T112A+G140S+Q148H+G163R** (21,4), **Q148R/N155H** (10) (Canducci 2011, Kobayashi 2011).

Fusionsinhibitoren

Dieser Abschnitt beschränkt sich auf Resistenzmutationen unter **Enfuvirtide (T-20)**. In dem aus 351 Codons bestehenden gp41-Gen gibt es sowohl Positionen mit sehr hoher Variabilität als auch sehr konservierte Bereiche. Polymorphismen wurden bisher in allen gp41-Regionen beobachtet, die höchste Variabilität liegt in der HR2-Region. Primärresistenzen auf T-20 sind sehr selten (Wiese 2005).

Ein Wirkverlust von T-20 geht meist mit Mutationen an der T-20-Bindungsstelle – der HR1 (Heptad Repeat 1)-Region von gp41 – einher. Insbesondere betroffen sind die HR1-Positionen 36 bis 45, wie z. B. **G36D/E/S**, **V38A/M/E**, **Q40H/K/P/R/T**, **N42T/D/S**, **N43D/K** oder **L45M/L**. Der Resistenzgrad ist bei Doppelmutationen in der Regel höher als bei singulären Mutationen. Bei Doppelmutationen wie **G36S+L44M**, **N42T+N43K**, **N42T+N43S** oder **Q40H+L45M** wurde je ein >250-facher IC_{50} -Anstieg beobachtet. Daneben beeinflussen auch Mutationen in HR2 und Veränderungen in der Virushülle die Resistenzlage (Sista 2004, Mink 2005). So wurde z. B. in klinischen Virusisolaten mit der singulären HR1-Mutation **G36D** ein Suszeptibilitätsverlust zwischen 4- und 450-fach beobachtet. In dem Isolat mit 450-fachem Suszeptibilitätsverlust wurde auch an Position 126 auf HR2 eine heterozygote Veränderung beobachtet (**N/K**). Weitere Mutationen im gp41-Gen wurden auch an den Positionen 72, 90 und 113 gefunden (Sista 2004, Loufy 2004).

Bei 6/17 Patienten mit virologischem Versagen entwickelte sich die Mutation **S138A** in der HR2-Region von gp41 – meist in Kombination mit einer Mutation an Position 43 auf HR1 und zusätzlichen Sequenzveränderungen an HR2-Positionen mit bekannten Polymorphismen (Xu 2004).

Ohne den Selektionsdruck durch T-20 ist die virale Replikationskapazität in Gegenwart von HR1-Mutationen im Vergleich zum Wildtyp deutlich reduziert, und zwar mit folgender Rangordnung: Wildtyp > N42T > V38A > N42T, N43K \approx N42T, N43S > V38A, N42D \approx V38A, N42T. Virale Fitness und T-20-Suszeptibilität korrelieren miteinander invers (Lu 2004).

CCR5-Antagonisten

CCR5-Antagonisten sollten nur bei Patienten mit ausschließlich CCR5-tropen Viren eingesetzt werden. Bei CXCR4- oder dual-tropen Viren wird von einer Therapie abgeraten. Deshalb muss vor dem Einsatz von CCR5-Antagonisten ein Tropismustest durchgeführt werden (siehe oben).

CCR5-trope Viren sind bei therapienaiven Patienten zu ca. 80–85 % und bei therapieerfahrenen Patienten zu ca. 50–60 % nachweisbar. Ausschließlich X4-trope Viren sind sehr selten (Brumme 2005, Melby 2006, Moyle 2005, Wilkin 2006, Hunt 2006, Coakley 2006). Die Wahrscheinlichkeit X4-troper Viruspopulationen steigt mit Abfall der absoluten und relativen CD4-Zellzahl, sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten (Brumme 2005, Hunt 2006). Bei 50 therapienaiven Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter 200/ μ l wurden in 62 % R5-trope Viren nachgewiesen (Simon 2010).

Zwei Arten der Resistenzbildung gegen CCR5-Antagonisten sind zu unterscheiden: einerseits der Rezeptor-Switch von R5- zu X4-tropen bzw. dual-tropen Viren, andererseits aber auch Mutationen, die das Virus in die Lage versetzen, CCR5-Moleküle auch in Gegenwart von CCR5-Antagonisten für den Eintritt in die Zelle zu nutzen. Bei ca. einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter Maraviroc wurde ein Shift von CCR5- zu CXCR4-tropen Viren beschrieben (Heera 2008). Retrospektive Untersuchungen mit sensitiveren Verfahren haben gezeigt, dass bei einigen Patienten bereits vor Therapiebeginn minore X4-Varianten vorhanden waren. Vereinzelt wurde allerdings auch im Kontrollarm ohne Maraviroc ein Rezeptor-Shift beobachtet (Mori 2007, Lewis 2007).

Im Rahmen einer Studie mit dem nicht zur Zulassung gekommen Vicriviroc wurden 118 Proben mit dem verbesserten Trofile™-Test ESTA reanalysiert. 25 Patientenproben wurden mit dem sensitiveren Test als dual-trop eingestuft. Der Nachweis dieser minoren Viruspopulationen war mit einer geringeren Viruslastreduktion unter Vicriviroc assoziiert (Reeves 2008).

Proben von 360 Patienten mit R5-Tropismus aus der MERIT-Studie wurden mit dem sensitiveren Trofile-Assay (ESTA) und mittels Populationssequenzierung bzw. Ultradeep-Sequenzierung (454-Verfahren) reanalysiert. Die genotypische Interpretation erfolgte mit dem Corezeptortool von geno2pheno, wobei eine FPR-Grenze von 5,75 % verwendet wurde. Der jeweils mit den drei Testmethoden ermittelte Tropismus war unabhängig vom Subtyp gleichermaßen prädiktiv für den Therapieerfolg zu Woche 48 und 96 (Portsmouth 2010b).

Da nicht jedes minore X4-Virus zwangsläufig zum Therapieversagen führt, ist eine höhere Sensitivität nicht unbedingt von Vorteil. In der Maraviroc 1029 Studie hatten Patienten mit einem minoren X4-Anteil von <10 % trotzdem oftmals ein Therapieansprechen unter einem Regime mit Maraviroc (Swenson 2009). Bevor sensitivere Tests im klinischen Alltag eingesetzt werden, müssen daher zuerst die klinisch relevanten Grenzwerte ermittelt werden. Auch für die genotypische Tropismusbestimmung mittels geno2pheno sind die Grenzwerte für die Trennung von X4- bzw. D/M- und R5-tropen Viren von elementarer Bedeutung. Die aktuellen Grenzwerte sind im Abschnitt „Methoden zur Tropismusbestimmung“ beschrieben.

Bei einem Therapieversagen ohne Tropismuswechsel unter Maraviroc oder Vicriviroc

wurden unterschiedliche Mutationen im V3-Loop des HIV-1 Hüllproteins gp120 nachgewiesen. Die Resistenzmuster waren nicht einheitlich und es wurden ebenfalls Mutationen außerhalb des V3-Loop beschrieben. Die Häufigkeit und klinische Relevanz der einzelnen *env*-Mutationen kann derzeit noch nicht gut genug eingeordnet werden, um Aussagen zur Resistenz zu treffen. Zum Teil waren die Mutationen nicht mit einer IC₅₀-Erhöhung assoziiert. Vielmehr ging die phänotypische Maraviroc-Resistenz mit einer Reduktion der maximal möglichen Virusinhibition in den Dosis-Wirkungskurven einher (Mori 2008, McNicholas 2009). Diese Beobachtung spricht dafür, dass Maraviroc-resistente Viren auch den CCR5-Rezeptor, an den Maraviroc bereits gebunden hat, nutzen können (Landovitz 2006, Westby 2007, Johnson 2008, Craig 2009). Eine Kreuzresistenz zwischen Maraviroc und Vicriviroc wurde zwar nach mehreren *in-vitro*-Passagen beschrieben, aber eine komplette Klassenresistenz auch mit anderen CCR5-Antagonisten wie TBR-652 ist bisher nicht bekannt (Palleja 2010).

Es ist noch unklar, ob Maraviroc-resistente, R5-trope Viren durch monoklonale CCR5-Antikörper wie PRO 140 gehemmt werden. Da PRO 140 im Gegensatz zu den bisherigen CCR5-Antagonisten extrazellulär an den CCR5-Korezeptor bindet, ist Kreuzresistenz eher unwahrscheinlich (Jacobson 2009).

Finanzierung

Eine gesetzliche Kassenleistung ist in Deutschland nur die genotypische Resistenzanalyse des Protease und des Reversen Transkriptase-Gens. Dies gilt für vorbehandelte Patienten mit ungenügender Virussuppression, aber auch für Schwangere vor Einleitung einer Transmissionsprophylaxe und für neu infizierte Patienten, deren HIV-Infektion nicht länger als ein Jahr zurückliegt. Obwohl europäische Therapieleitlinien die Analyse aller in Frage kommenden Genbereiche als selbstverständlich voraussetzen, ist die Sequenzierung weiterer Genbereiche wie die der Integrase, gp120 oder gp41 bisher nicht Bestandteil des gesetzlichen Leistungskataloges. Dies gilt auch für die vor dem Einsatz von Maraviroc obligatorische Tropismustestung. Bis diese Leitungen in den EBM-Katalog integriert werden, können individuelle Anträge auf Kostenübernahme bei den Kostenträgern gestellt werden.

Zusammenfassung

Resistenz- und Tropismustests gehören zum Standard der diagnostischen Möglichkeiten in der HIV-Behandlung. Primär resistente Virusvarianten sind weiterhin in Regionen mit Zugang zu antiretroviralen Medikamenten bei etwa 10 % der therapie-naiven HIV-Patienten nachweisbar. Resistenztests vor ART-Beginn führen zu signifikant besseren Ansprechraten. Durch Resistenztests bei Therapieversagen können die Folgetherapien optimiert werden. Pharmako-ökonomische Modellrechnungen zeigen, dass genotypische Resistenzbestimmungen sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapie-naiven Patienten kosteneffektiv sind (Sax 2005, Corzillius 2004). Resistenztests werden bereits seit einigen Jahren von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen.

Sowohl geno- als auch phänotypische Verfahren haben eine gute Intra- und Inter-assay-Reliabilität. Die Resistenzprofile und ihre Interpretation werden immer komplexer. Algorithmen müssen ständig aktualisiert, neue Substanzklassen müssen berücksichtigt werden. Die Festlegung der Schwellenwerte, die mit einer klinisch relevanten Resistenz assoziiert sind, ist entscheidend für den effektiven Einsatz der (virtuellen) Phänotypisierung. Wie für die Resistenzbestimmung hat sich in Deutschland auch für die Tropismusbestimmung im klinischen Alltag die Genotypisierung als

Populationssequenzierung durchgesetzt. Das Corezeptortool von geno2pheno bietet eine an klinischen Daten validierte, online verfügbare Möglichkeit der Tropismus-Interpretation.

Abschließend sollte betont werden, dass die antiretrovirale Therapie – selbst unter Berücksichtigung gut interpretierbarer Resistenz- und Tropismustests – nur von erfahrenen HIV-Behandlern im klinischen und auch psychosozialen Kontext des Patienten begonnen, pausiert oder umgestellt werden sollte.

Resistenz-Tabellen

Alle Tabellen basieren auf Regel-basierten Interpretationsrichtlinien wie HIV-GRADE (<http://www.hiv-grade.de>), ANRS-AC 11 Resistance Group (<http://www.hivfrench-resistance.org/>) und der Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Johnson 2011) sowie den genannten Literaturstellen. Sie dienen zur Orientierung, erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ersetzen nicht den Expertenrat für individuelle Therapieentscheidungen.

Tabelle 8: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NRTIs verursachen

NRTI	Resistenzmutationen
AZT	T215Y/F (v.a. mit weiteren TAMs) ≥ 3 Mutationen aus (M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E) Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) oder T69SSX (Insertion)* Mögliche Resensitivierung durch K65R, L74V, Y181C, M184V/I
D4T	V75M/S/A/T T215Y/F (meist in Kombination mit weiteren TAMs) ≥ 3 TAMs Q151M (v.a. mit A62V/F77L/F116Y) oder K65R oder T69SSX (Insertion)* Mögliche Resensitivierung durch L74V, Y181C, M184V/I
ABC	M184V + 3 Mutationen aus (M41L, D67N, L74I, L210W, T215Y/F, 219Q/E) ≥ 5 Mutationen aus (M41L, D67N, L74I, L210W, T215Y/F, 219Q/E) K65R oder Y115F oder L74V Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) oder T69SSX (Insertion)*
3TC	M184V/I/T oder T69SSX (Insertion)* oder K65R (Resistenz möglich)
FTC	M184V/I/T oder T69SSX (Insertion)* oder K65R (Resistenz möglich)
DDI	L74V, insbesondere zusammen mit T69D/N oder weiteren TAMs K65R Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) oder T69SSX (Insertion)* T215Y/F und ≥ 2 Mutationen aus (M41L, D67N, K70R, L74I, L210W, K219Q/E)
TDF	T69SSX (Insertion)* ≥ 3 TAMs mit M41L oder L210W (Resistenz, z. T. nur partiell) K65R oder K70E/G ≥ 3–5 Mutationen aus (M41, D67N, T69D/N/S, L210W, Y115F, T215Y/F, K219Q/E) Mögliche Resensitivierung durch M184V/I und eventuell L74V

TAMs = Thymidinanaloga-Mutationen

* T69SSX (T69S plus einer Insertion von ≥ 2 Aminosäuren (z.B. SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70) in Kombination T215Y/F und anderen TAMs erzeugt eine hochgradige Resistenz gegenüber allen NRTIs und gegenüber Tenofovir

Tabelle 9: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NNRTIs verursachen

NNRTIs	Resistenz-Mutationen, die meist alleine eine ausgeprägte Resistenz bewirken	Auswahl von Resistenz-assoziierten Mutationen, die die Aktivität beeinträchtigen
Efavirenz	K101P, K103N/H/S/T, V106M, Y188L, G190A/C/E/Q/S, M230L	L100I, V108I, Y181C/(I), Y188C, P225H, K103R+V179D
Nevirapin	K101P, K103N/H/S/T, V106A/M, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190A/C/E/Q/S/T/V	L100I, V108I, K103R+V179D
Etravirin	L100I, K101P, Y181C/I/V, M230L	V90I, A98G, K101E/H, V106I, E138A/G/K/Q, V179D/F/T, G190A/S, F227C
Rilpivirin	K101E/P, E138K/R/A/G/Q/S, Y181I/V, M230I/L,	V90I, L100I, Y181C, Y188L, V189I, H221Y, F227C, M230V

Tabelle 10: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber PIs verursachen

PIs	Relevante Resistenz-Mutationen bzw. Resistenzprofile	Weitere Resistenz-assoziierte Mutationen bzw. Profile, die zu einer intermediären Resistenz beitragen können
Saquinavir/r	I84V/A oder 48V/M ≥ 3 Mutationen aus (L10F/I/M/R/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73CST, 82A/F/S/T und L90M) oder ≥ 4 Mutationen aus (L10I/R/V, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A/ F/S/T und L90M) Mögliche Resensitivierung durch L76V	≥ 2 PRAMs*
Nelfinavir	D30N oder I84A/V oder N88S/D L90M	V82A/F/S/T und mindestens 2 aus: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I ≥ 2 PRAMs*
Fosamprenavir/r	I50V L76V zusammen mit weiteren PI Mutationen V32I plus I47V ≥ 6 Mutationen aus (L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V/L/M, L63P, V82A/F/T/S, I84V) oder ≥ 3 Mutationen aus (L10I/F/R/V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/S/T, I84V und L90M) oder ≥ 3 Mutationen aus L10F/I/V, L33F, M46I/L, I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G und L90M	≥ 2 PRAMs*

Tabelle 10: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber PIs verursachen (Fortsetzung)

PIs	Relevante Resistenz-Mutationen bzw. Resistenzprofile	Weitere Resistenz-assoziierte Mutationen bzw. Profile, die zu einer intermediären Resistenz beitragen können
Lopinavir/r	I47A+V32I ≥ 3 Mutationen aus (M46I, I47A/V, L50V, I54A/M/V, L76V, V82FATS, I84V) L76V zusammen mit weiteren PI-Mutationen	5-7 Mutationen aus (L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M) ≥ 2 PRAMs*
Atazanavir/r	I50L – häufig kombiniert mit A71V - ≥ 4 Mutationen aus (L10I/F, K20R/M/I, L24I, V32I, L33I/F/V, M46I, M48V, I54V/M/A, A71V, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I84V, N88S und L90M) Mögliche Resensitivierung d. L76V	N88S ≥ 2 PRAMs*
Tipranavir/r	≥ 7 Mutationen/Punkte aus (K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V; V82L/T und I84V mit jeweils doppeltem Punktwert) Score >10 aus (I10V (+1), L24I (-2), M36I (+2), N43T (+2), M46L (+1), I47V (+6), I50L/V (-4) I54A/M/V (+3), I54L (-7) Q58E (+5), T74P (+6), L76V (-2), V82L/T (+5), N83D (+4), I84V (+ 2)) Mögliche Resensitivierung durch L76V Weitere Resistenz-ass. Mutationen: I54S, I84C	6 Mutationen/Punkte aus (K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V; V82L/T und I84V mit jeweils doppeltem Punktwert) Score 3-10 aus (I10V (+1), L24I (-2), M36I (+2), N43T (+2), M46L (+1), I47V (+6), I50L/V (-4) I54A/M/V (+3), I54L (-7) Q58E (+5), T74P (+6), L76V (-2), V82L/T (+5), N83D (+4), I84V (+ 2))
Darunavir/r	≥ 4 Mutationen aus: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V (mit 32V, I50V, I54M, L76V und I84V als Hauptmutationen mit höherem Gewicht) Weitere Res.-ass. Mutationen: L10F, E35N, I47A, V82L, G48M, V82F	≥ 3 Mutationen aus: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V (mit I50V, I54M, L76V und I84V als Hauptmutationen mit höherem Gewicht)

* Zu den PRAMs (protease inhibitor-resistance associated mutations) zählen die Mutationen L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V und L90M. Sie verursachen eine hohe PI-Kreuzresistenz.

Tabelle 11: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber Entry-Inhibitoren verursachen

Fusionsinhibitor	Resistenzmutationen
T-20 (Enfuvirtide)	G36A/D/E/S/V oder I37V oder 38A/M/E/K/V oder Q39R Q40H/K/P/R/T oder N42T/D/S oder N42T+(N43S/N43K) N43D/KH/S oder L44M oder L44M+ G36S oder L45M/L/Q
CCR5-Antagobisten	Einzelne Mutationen als resistenzassoziiert beschrieben, kein einheitliches Muster

Der Suszeptibilitätsverlust ist bei Doppelmutationen meist höher als bei singulären Mutationen.

Tabelle 12: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber Raltegravir verursachen

INIs (Integrase-Inhibitoren)	Resistenzmutationen (Resistenz- pfade bzw. Schlüsselmutationen)	Weitere Mutationen bzw. Resistenz- profile, die zu einer Resistenz führen können bzw. diese verstärken
Raltegravir	Q148H/G/K/R/E N155H Y143H/R/C Das Auftreten zusätzlicher Mutationen bewirkt eine Zunahme der Resistenz.	L74M E92Q/V T97A T66I V151I/A/L E138A/K G140A/S E157Q G163R/K S230R
Elvitegravir	T66I/A E92Q T97A S147G Q148R N155H	H51Y L68V E92V T97A E138K V151AL G140S S230R

Literatur

- Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation NNRTI active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4680-6.
- Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:718-27.
- Bacheler L, Winters B, Harrigan R, et al. Estimation of phenotypic clinical cut-offs for virco®Type HIV-1 through meta analyses of clinical trial and cohort data. *Antiviral Therapy* 2004; 9:S154. http://www.aegis.com/conferences/hivdrw/2004/Session_6.pdf
- Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, et al. Prevalence of Transmitted Drug Resistance and Impact of Transmitted Resistance on Treatment Success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS ONE* 2010, 5: e12718.
- Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000; 14:F83-93.
- Baxter JD, Schapiro JM, Boucher CA, et al. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. *J Virol* 2006; 80: 10794-801.
- Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. *Nucleic Acids Research* 2003; 13: 3850-3855.
- Bennet DE, Camacho RJ, Ortelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance: 2009 update. *PLoS One*: e4724.
- Borroto-Esoda K, Parkin N, Miller MD. A comparison of the phenotypic susceptibility profiles of emtricitabine and lamivudine. *Antivir Chem Chemother* 2007;18:297-300.
- Bradshaw D, Malik S, Booth C., et al. Novel drug resistance pattern associated with the mutations K70G and M184V in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:4489-4491.
- Braun P, Hoffmann D, Wiesmann, et al. Clinically relevant resensitisation of protease inhibitors saquinavir and atazanavir by L76V mutation in multidrug-resistant HIV-1 infected patients. Abstract 129, XVI IHDRW 2007, Barbados.
- Braun P, Wolf E, Hower M, et al. Genotypic and phenotypic HIV Tropism testing predicts the outcome of Maraviroc regimens. Abstract 47, XVIII IHDRW 2009, Fort Myers/Antiviral Therapy Vol. 14, Suppl. 1, 2009 (p. 51).
- Brillant J, Klumpp K, Swallow S, Cammack N, Heilek-Snyder G. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125. *Antivir Ther* 2004; 9:S20.
- Brumme ZL, Gondrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis* 2005; 192:466-474.

- Buckton AJ, et al. Increased detection of the HIV-1 reverse transcriptase M184V mutation using mutation-specific minority assays in a UK surveillance study suggests evidence of unrecognised transmitted drug resistance. *HIV Medicine* 2010, pub ahead of print
- Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis* 2011, 204:1811-5.
- Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the UK: multicentre observational study. *BMJ* 2005; 331: 1368.
- Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006; 20: 795-803.
- Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64: 2101-24.
- Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol* 1973, 22: 3099-108.
- Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350: 1023-35.
- Clumeck N, Van Lunzen J, Chialiade P, et al. ARTEMIS – Efficacy and safety of lopinavir (BID vs QD) and darunavir (QD) in antiretroviral-naïve patients 11th EACS, Madrid, 2007, Abstract LBPS7/5.
- Coakley E, Benhamida J, Chappey C, et al. An evaluation of tropism profiles and other characteristics among 3988 individuals screened from A400 1026, A4001027 (MOTIVATE 1) and A4001028 (MOTIVATE 2) studies for maraviroc. Abstract 8, 2nd Int Worksh Targ HIV Entry 2006, Boston, MA.
- Coakley E, Parkin N. Contribution of non-thymidine analog nucleoside RT inhibitor associated mutations to phenotypic hypersusceptibility to efavirenz. Abstract 704, 12th CROI 2005a, Boston, USA. Abstract: <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25329.htm>
- Coakley E, Mass M, Parkin N. Atazanavir resistance in a protease inhibitor-naïve patient treated with atazanavir/ritonavir associated with development of high-level atazanavir resistance and the N88S mutation in protease. Abstract 716, 12th CROI 2005b, Boston, USA.
- Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 579-88.
- Colonna R, Rose R, McLaren C, et al. Identification of I50L as the signature atazanavir-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 2004a; 189:1802-10.
- Colonna RJ, McLaren C, Kelleher T. Pathways to Atazanavir resistance in treatment-experienced patients on Atazanavir containing regimens. Abstract/Poster 3.1, 2nd European HIV Drug Resistance Workshop 2004b, Rome, Italy.
- Colonna RJ, Friborg J, Rose RE, et al. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. *Antiviral Ther* 2002; 7:S4. Abstract 4.
- Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir containing regimen in an antiretroviral-naïve patient. *AIDS* 2004; 18:1041-1085.
- Cooper D, Hall D, Jayaweera D, et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI 2003, Boston, USA.
- Cooper D et al. Results from BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 105aLB, 14th CROI 2007, Los Angeles, USA.
- Corzillius M, Mühlberger N, Sroczynski G, et al. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antivir Ther* 2004; 9:27-36.
- Cozzi-Lepri A et al. Rate of accumulation of thymidine analogue mutations in patients continuing to receive virologically failing regimens containing zidovudine or stavudine: implications for antiretroviral therapy programs in resource limited settings. *J Infectious Dis* 2009; 200: 687-97
- Craig C, Lewis M, Simpson, et al. Week 48 results from the phase III study A4001026 (MERIT) – ‘time to loss of virological response’ virology analysis of failures in the enhanced Trofile – censored populations. Abstract 46, XVIII IHDRW 2009, Fort Myers/Antiviral Therapy 2009; 14 (Suppl. 1): 50.
- Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005; 65: 1669-77.
- DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1 Infektion, Stand März 2010. <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- da Silva D, Van Wesenbeeck L, Breilh D, et al. HIV-1 resistance patterns to integrase inhibitors in antiretroviral-experienced patients with virological failure on raltegravir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:1262-9.
- Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, et al. Protease gene mutations in a trial comparing first-line lopinavir/ritonavir monotherapy to lopinavir/ritonavir + zidovudine/lamivudine (MONARK-TRIAL). *Antivir Ther* 2007; 12: S84 (Abstract 75).
- Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, et al. Protease inhibitor resistance analysis in the MONARK trial comparing first-line lopinavir-ritonavir monotherapy to lopinavir-ritonavir plus zidovudine and lamivudine triple therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2934-9.
- Delaugerre C, Flandre P, Marcelin AG, et al. National survey of the prevalence and conditions of selection of HIV-1 reverse transcriptase K70E mutation. *J Med Virol* 2008, 80:762-765.
- De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs – clinical implications. *AIDS Rev* 2002; 4: 64-82.
- De Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug-resistant genotypes. Abstract 130, XII Int HIV Drug Resistance Workshop 2003, Los Cabos, Mexico. http://www.mediscover.net/Journals_PDF/Session5.pdf

- De Mendoza C, Rodriguez C, Colomina J, et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin Infect Dis* 2005a; 41: 1350-4.
- De Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Long-term persistence of drug resistance mutations after HIV sero-conversion. Abstract PE3.5/3. 10th European AIDS Conference (EACS) 2005b, Dublin, Ireland.
- De Meyer S, Van Marck H, Veldemann J, et al. Antiviral activity of TMC114, a potent next-generation protease inhibitor, against >4000 recent recombinant clinical isolates exhibiting a wide range of (protease inhibitor) resistance profiles. *Antiviral Therapy* 2003; 8:S20
- De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel HIV type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2314-21.
- De Meyer S, Cao-Van K, Lathouwers E, Vangeneugden T, de Bethune M. Phenotypic and genotypic profiling of TMC114, lopinavir and tipranavir against PI-resistant HIV-1 clinical isolates. Abstract 43, 4th European HIV Drug Resistance Workshop 2006a, Monte Carlo, Monaco.
- De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, et al. Identification of mutations predictive of a diminished response to darunavir/ritonavir: Analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET-1 and 2. Abstract 54, 6th Eur HIV Drug Resistance Workshop 2008, Budapest, Hungary.
- De Meyer S, Hill A, De Baere I, et al. Effect of baseline susceptibility and on-treatment mutations on TMC114 and control PI efficacy: preliminary analysis of data from PI-experienced patients from POWER 1 and POWER 2. Abstract 157, 13th CROI 2006b, Denver, Colorado, USA.
- De Meyer S, Descamps D, Van Baelen B, et al. Confirmation of the negative impact of protease mutations I47V, I54M, I74P and I84V and the positive impact of protease mutation V82A on virological response to darunavir/ritonavir. Abstract 126, XVIII IHDRW, 2009, Fort Myers.
- Deval J, White KL, Miller MD, et al. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations. *J Biol Chem* 2004; 279:509-16.
- Doyon L, Tremblay S, Bourgon L, Wardrop E, Cordingley MG. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. *Antiviral Res* 2005; 68: 27-35.
- Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993; 90:4171-4175.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2195-99.
- Eberle J, Goebel FD, Postel N, et al. Amino acid changes in the HIV-1/gp41 HR1 region associated with ongoing viral replication selected by T-20 (enfuvirtide) therapy. Abstract/Poster 43, 3rd European Conference on Viral Diseases 2004, Regensburg, Germany.
- Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995; 333:1662-1669.
- Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:476-482.
- Eron J, Kumar P, Lazzarin A, et al. DTG in subjects with HIV exhibiting RAL resistance: Functional monotherapy results of VIKING study cohort II. Abstract 151LB, 18th CROI 2011, Boston, MA.
- Flandre P, Parkin NT, Petropoulos C, et al. Competing occurrence and mutation pathways of nucleoside reverse transcriptase inhibitor associated mutations. Abstract 645, 11th CROI 2004, San Francisco, CA.
- Fransen S, Gupta S, Danovich R, et al. Loss of raltegravir susceptibility in treated patients is conferred by multiple non-overlapping genetic pathways. Abstract 7, XVII International HIV Drug Resistance Workshop 2008, Sitges, Spain.
- Frentz D. Recent dynamics of transmitted drug resistance in Europe: SPREAD Programme 2006-2007. Abstract O-13. 9th European Workshop on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance, 2011. Paphos, Cyprus
- Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004; 18:1965-70.
- Gallant JE, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF + abacavir and lamivudine in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. LB H-1722a, 43rd ICAAC 2003, Chicago, USA.
- Garcia-Lerma JG, MacInnes H, Bennett D, et al. A novel genetic pathway of HIV type 1 resistance to stavudine mediated by the K65R mutation. *J Virol.* 2003; 77:5685-5693. <http://intapp.medscape.com/px/medlineapp/getdoc?pmi=12719561&cid=med>
- Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on anti-retroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:699-704.
- Garrido C, Roulet V, Chueca N, et al. Evaluation Evaluation of eight different bioinformatics tools to predict viral tropism in different human immunodeficiency virus type 1 subtypes. *J Clin Microbiol.* 2008, 46:887-91.
- Gathe J, da Silva BA, Loutfy M et al. Primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir tablets once daily versus twice daily co-administered with tenofovir DF + emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-infected subjects. Abstract 775, 15th CROI 2008, Boston.
- Gatell JM. The use of integrase inhibitors in treatment-experienced patients. *Eur J Med Res.* 2009;14 Suppl 3:30-5.
- Gianotti N, Seminari E, Guffanti M, et al. Evaluation of atazanavir Ctrough, atazanavir genotypic inhibitory quotient, and baseline HIV genotype as predictors of a 24-week virological response in highly drug-experienced, HIV-infected patients treated with unboosted atazanavir. *New Microbiol* 2005; 28: 119-25.
- Goethals O, Clayton R, Wagemans E, et al. Resistance mutations in HIV-1 integrase selected with raltegravir or elvitegravir confer reduced susceptibility to a diverse panel of integrase inhibitors. Abstract 9, XVII International HIV Drug Resistance Workshop 2008, Sitges.

- Goodman D, Hluhanich R, Waters J, et al. Integrase inhibitor resistance involves complex interactions among primary and secondary resistance mutations: a novel mutation L68V/I associates with E92Q and increases resistance. Abstract 13, XVII Int HIV Drug Resistance Workshop 2008; Sitges.
- Grant GM, Liegler T, Spotts G, et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco, 2000-2002. Abstract 120, XII International HIV Drug Resistance Workshop, 2003, Los Cabos, Mexico.
- Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 2004; 18: 909-15.
- Hackett Jr J, Harris B, Holzmayer V, et al. Naturally occurring polymorphisms in HIV-1 Group M, N, and O integrase: implications for integrase inhibitors, Abstract 872, 15th CROI 2008, Boston, MA, USA.
- Haddad M, Stawiski E, Benhamida J, Coakley, et al. Improved genotypic algorithm for predicting Etravirine susceptibility: Comprehensive list of mutations identified through correlation with matched phenotype. Abstract 574, 17th CROI 2010, San Francisco, CA, USA.
- Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (H592U89) after monotherapy and combination therapy. *J Infect Dis* 2000; 181:912-920.
- Harrigan P, McGovern R, Dong W, et al. Screening for HIV tropism using population based V3 genotypic analysis: a retrospective virological outcome analysis using stored plasma screening samples from MOTIVATE-1. Abstract 15, XVIII IHDRW 2009, Fort Myers/Antiviral Therapy 14, Suppl. 1 (p. 17).
- Hatano H, Lampiris H, Huang W, et al. Virological and immunological outcomes in a cohort of patients failing integrase inhibitors. Abstract 10, XVII International HIV Drug Resistance Workshop 2008, Sitges.
- Hazuda DJ, Miller MD, Nguyen BY, Zhao J for the P005 Study Team. Resistance to the HIV-integrase inhibitor raltegravir: analysis of protocol 005, a Phase II study in patients with triple-class resistant HIV-1 infection. Abstract 8, XVI IHDRW 2007, Barbados, West Indies.
- Heera J, Saag M, Ive P, et al. Virological Correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naïve patients. Abstract 40LB, 15th CROI, 2008; Boston, Massachusetts.
- Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis* 2006; 194:926-930.
- Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to protease inhibitor Ro 31-8959. *Virology* 1995; 206:527-534.
- Jacobson J, Thompson M, Fischl M, et al. Phase 2a study of PRO 140 in HIV-infected adults. Abstract H-1229, 49th ICAAC 2009, San Francisco, CA.
- Jain V, Liegler T, Vittinghoff, et al. Transmitted drug resistance in persons with acute/early HIV-1 in San Francisco, 2002-2009. *PLoS One* 2010, 5:e15510.
- Jayaraman G, Goedhuis N, Brooks J, et al. Trends in transmission of HIV-1 drug resistance among newly diagnosed, antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals in Canada (1999-2003). *Reviews in Antiviral Therapy* 2006; 4:50 (Abstract 50).
- Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Smith A, Heneine H. Sensitive testing demonstrates a high prevalence of transmitted drug resistance among conventionally genotyped wildtype HIV-1 infections. *Antiviral Therapy* 2007a; 12 (5):546 (Abstract 39).
- Johnson VA, Brun-Vézinet F, Bonaventura C, et al. 2011: Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2009. *Top Antivir Med* 2011, 19(4):156-164. Article: http://www.iasusa.org/resistance_mutations/mutations_figures.pdf
- Kagan RM, Shenderovich MD, Heseltnie PN, Ramnarayan K. Structural analysis of an HIV-1 protease I47A mutant resistant to the protease inhibitor lopinavir. *Protein Sci* 2005; 14: 1870-8.
- Katlama C, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2: 24 week results of a phase III randomised double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 versus placebo in 591 treatment-experienced HIV-1 infected patients. Abstract WESS204:2, 4th IAS 2007, Sydney.
- Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a Next-Generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:813-821
- Kohlbrener V, Hall D, Schapiro J, et al. Development of a tipranavir mutation score: analysis of protease mutations associated with phenotypic drug susceptibility and antiviral response in Phase II clinical trials. *Antivir Ther* 2004; 9:S143 (Abstract 19).
- Kuecherer C, Poggensee C, Korn K, et al. High level of resistant HIV-1 in newly diagnosed patients both with documented seroconversion and with unknown date of infection. Abstract 10, 4th European HIV Drug resistance workshop 2006, Monte Carlo, France.
- Lafeuillade A, Tardy JC. Stavudine in the face of cross-resistance between HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *AIDS Rev* 2003, 5:80-6.
- Lalezari J, Sloan L, Dejesus E, et al. Potent antiviral activity of S/GSK1349572, a next generation integrase inhibitor (INI), in INI-naïve HIV-1-infected patients. Abstract TUAB105, 5th IAS 2009, Cape Town, South Africa.
- Landman R, Descamps D, Peytavin G, et al. Early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: TONUS study. *HIV Clin Trials* 2005; 6: 291-301.
- Landovitz R, Faetkenhauer G, Hoffmann C, et al. Characterization of susceptibility profiles for the CCR5 antagonist vicriviroc in treatment-naïve HIV-infected subjects. Abstract 18, XV International HIV Drug Resistance Workshop 2006, Sitges.
- Lanier ER, Irlbeck D, Liao Q et al. Emergence of resistance-associated mutations over 96 weeks of therapy in subjects initiating ABC/3TC + d4T, EFV or APV/r. Abstract H-910, 43rd ICAAC 2003, Chicago, USA.
- Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

- Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989; 246:1155-1158.
- Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001; 6:38.
- Lataillade M, Molina J M, Thiry I et al. The CASTLE study 48 week results: the impact of HIV subtypes and baseline resistance on treatment outcomes and the emergence of resistance. *Antiviral Therapy* 2008; 13 Suppl 3: A135 (Abstract 123)
- Lewis M, Simpson P, Fransen S, et al. CXCR4-using virus detected in patients receiving maraviroc in the Phase III studies MOTIVATE 1 and 2 originates from a pre-existing minority of CXCR4-using virus. *Antiviral Therapy* 2007; 12:S65 (Abstract 56).
- Li J, Paredes R, Ribaudo H et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations and the risk of initial ART failure: A systematic review and pooled analysis. Abstract 614, 18th CROI, 2011, Boston.
- Little SJ, Holle S, Routy JP, et al. Antiretroviral drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385-394. <http://content.nejm.org/cgi/content/short/347/6/385>
- Loveday C, Devereux H, Huckett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999; 13: 627-628.
- Loutfy MR, Montaner JSG, Raboud JM, et al. Genotypic resistance assay for entire gp-41 sequence with identification of gp-41 polymorphisms in enfuvirtide-naïve patients and new gp-41 mutations in patients failing enfuvirtide. Abstract WeOrB1292, 15th IAC 2004, Bangkok, Thailand.
- Lu J, Sista P, Giguel F, Greenberg M, Kuritzkes DR. Relative replicative fitness of HIV type 1 mutants resistant to enfuvirtide. *J Virol* 2004; 78: 4628-37.
- Maguire M, Shortino D, Klein A, et al. Emergence of resistance to protease inhibitor amprenavir in HIV type 1-infected patients: selection of four alternative viral protease genotypes and influence of viral susceptibility to coadministered reverse transcriptase nucleoside inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:731-8.
- Margot N, Miller M, And Chuck S. Low rates of integrase resistance for Elvitegravir and Raltegravir at week 48 in the phase 3 clinical study GS-US-183-0143. Abstract 12/3, EACS 2011, Belgrade, Serbia.
- Margot N, Hlhanich R, Jones G, et al. In vitro resistance selections using elvitegravir, raltegravir, and two metabolites of elvitegravir M1 and M4. *Antiviral Research* 2012; 93: 288-296.
- Malet I, Delelis O, Valantin MA, et al. Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1351-8.
- Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in HIV type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 594-600.
- Marcelin AG et al. Mutations associated with response to boosted tipranavir in HIV-1-infected PI-experienced patients. Abstract 612, 14th CROI 2007b, Los Angeles, California.
- Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* 2005; 365: 1031-8.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid onset and durable antiretroviral effect of raltegravir (MK-0518), a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients: 48-week results. Abstract TUAB104, 4th IAS 2007, Sydney, Australia.
- Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1836-42.
- Masquelier B., Assoumou KL, Descamps D, et al. Clinically validated mutation scores for HIV-1 resistance to fosamprenavir/ritonavir. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:1362-1368.
- Mayers D, Leith J, Valdez H, et al. Impact of three or four protease mutations at codons 33, 82, 84 and 90 on 2 week virological responses to tipranavir, lopinavir, amprenavir and saquinavir all boosted by ritonavir in Phase 2B trial BI 1182.51. *Antivir Ther* 2004;9:S163.
- McCull D, Parkin NT, Miller M, Mertenskötter T. Charakterisierung von klinischen Virus-Isolaten mit L74V oder K65R in einer großen Resistenzdatenbank. Abstract P126, 10. Deutscher und 16. Österreichischer AIDS Kongress 2005, Vienna, Austria.
- McCull DJ, Fransen S, Gupta S, et al. Resistance and cross-resistance to first generation integrase inhibitors: insights from a phase II study of elvitegravir (GS-9137). *Antiviral Therapy* 2007; 12:S11. Abstract 9.
- McNicholas P. Clonal analysis of the gp120 V3 loop from clinical isolates displaying phenotypic resistance to Vicriviroc. Abstract H-906, 49th ICAAC 2009, San Francisco, CA.
- Meixenberger K, Kuecherer C, Bartmeyer B, et al. Stable transmission rate of resistant HIV in Germany despite the introduction of new drugs in combination antiretroviral therapy. Abstract PW53, Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress 2011, Hannover, Deutschland.
- Melby T, Despirito M, Demasi R, et al. HIV-1 Co-receptor tropism in triple-class-experienced patients: baseline correlates and relationship to enfuvirtide response. Abstract 223, 13th CROI 2006, Denver, Colorado, USA.
- Métifiot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. *AIDS* 2011 Jun 1; 25(9):1175-8.
- Metzner KJ, Rauch P, von Wyl V, et al. Prevalence of minority quasispecies of drug resistant HIV-1 in patients with primary HIV-1 infection in Zurich in the years 2002-2006. *Antiviral Therapy* 2007a; 12:S47 (Abstract 40).
- Metzner KJ1, Walter H, P Rauch P, et al. The K65R mutation is rarely detected as a minority quasispecies in therapy-naïve, chronically HIV-1-infected persons. *Antiviral Therapy* 2007b; 12:S52 (Abstract 45).
- Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3465-72.

- Miller MD, Danovich RM, Ke Y, et al. Longitudinal analysis of resistance to HIV-1 integrase inhibitor raltegravir: results from P005 a phase II study in treatment-experienced patients. Abstract 6, 17th IHDWR 2008, Sitges, Spain.
- Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis* 2004; 189:837-46.
- Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001; 20:1025-8.
- Miller MD, White KL, Petropoulos CJ, et al. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R or M184V RT mutations. Abstract 616, 10th CROI 2003, Boston, USA.
- Mills A, P. Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1: 24 week results of a phase III randomised double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 versus placebo in 612 treatment-experienced HIV-1 infected patients. Abstract WESS204:1, 4th IAS 2007, Sydney.
- Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of HIV type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. *J Virol* 2005, 79: 12447-12454. Abstract: <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/79/19/12447>
- Mo H, King MS, King K, et al. Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, HIV type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy: Mutation patterns and baseline correlates. *J Virol* 2005, 79: 3329-38. <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/79/6/3329>
- Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372: 646-655
- Molina JM, Cordes C, Ives P, et al. Efficacy and safety of TMC278 in treatment-naïve, HIV-infected patients: week 96 data from TMC278-C204. *Journal of the International AIDS Society* 2008, 11(Suppl 1):P2
- Molina J, J, LaMarca A, Villanueva A, et al. Elvitegravir once-daily is non inferior to raltegravir twice-daily in treatment experienced patients: 48 week results from a phase 3 multicenter, randomized, double blind study. Abstract WELBB05. 6th IAS 2011, Rome, Italy.
- Mori J, Lewis M, Simpson P, et al. Characterization of maraviroc resistance in patients failing treatment with CCR5-tropic virus in MOTIVATE 1 and MOTIVATE. Abstract 51, VI. EHDWR 2008.
- Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2005;191:866-872.
- Mueller SM, Daeumer M, Kaiser R, et al. Susceptibility to saquinavir and atazanavir in highly protease inhibitor (PI) resistant HIV-1 is caused by lopinavir-induced drug resistance mutation L76V. *Antiviral Therapy* 2004; 9:S44 (Abstract 38).
- Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. *Antivir Ther* 2001; 6:115-26.
- Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-829.
- Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1030-1037.
- Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS* 1999; 13:2349-59.
- Nkengafac AD, Tina S, Sua F, et al. Molecular epidemiology and prevalence of drug resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Cameroon. *Antiviral Therapy* 2007; 12:S50 (Abstract 43).
- Obermeier M, Berg T, Sichtig N, et al. Determination of HIV-1 co-receptor usage in German patients – comparison of genotypic methods with the TROFILE phenotypic assay. Abstract P201, 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection.
- Obermeier M, Pironti, Berg T, et al. HIV-GRADE: A publicly available, rules-based drug resistance interpretation algorithm integrating bioinformatic knowledge. *Intervirology* 2012;55:102-107
- Oette M., Reuter S, Kaiser R, et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-1 infected patients in Germany. *Intervirology* 2012; 55:154-159.
- Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J AIDS* 2006; 41: 573-81.
- S Palleja, C Cohen, J Gathe, et al. Efficacy of TBR 652, a CCR5 antagonist, in HIV-1-infected, ART-experienced, CCR5-antagonist-naïve patients. Abstract 53, 17th CROI 2010, San Francisco, CA, USA. February 16-19, 2010.
- Pao D, Andrady U, Clarke J, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J AIDS* 2004; 37: 1570-3.
- Parikh UM, Zelina S, Sluis-Cremer N, Mellors JW. Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS* 2007;21:1405-14.
- Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* 2003; 17: 955-962.
- Pellegrin I, Breilh D, Coureau G, et al. Interpretation of genotype and pharmacokinetics for resistance to fosamprenavir-ritonavir-based regimens in antiretroviral-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1473-80.
- Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, et al. Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). *Antivir Ther* 2006; 11:421-9.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life span, and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-1586.

- Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:920-8.
- Portsmouth S, Chapman D, Lewis M, et al. Virologic outcome by V3 loop genotypic population sequencing and 454 „deep“ sequencing in clade B and non-B virus in Merit at 48 and 96 weeks, Abstract TUPE 0134, 18th IAC 2010b, Vienna, Austria.
- Portsmouth S, Valluri S, Daeumer M, et al. Population and ultra-deep sequencing for tropism determination are correlated with Trofile ES: genotypic re-analysis of the A4001078 maraviroc study. *Journal of the International AIDS Society* 2010a, 3(Suppl 4):P128.
- Prosperi MC, Bracciale L, Fabbiani M, et al. Comparative determination of HIV-1 co-receptor tropism by Enhanced Sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping. *Retrovirology* 2010; 7:56.
- Prosperi M, Mackie N, Giambenedetto S, et al. Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1886-96.
- Recordon-Pinson P, O Peuchant O, S Capdepeont S, et al. HIV-1 transmission dynamics in recent seroconverters: relationship with transmission of drug resistance and viral diversity. *Antiviral Therapy* 2007; 12:S43 (Abstract 36).
- Reeves JD, Su Z, Krambrink A et al. Response to vicriviroc in HIV-infected, treatment-experienced individuals using an enhanced version of the Trofile HIV co-receptor tropism assay [Trofile (ES)]: reanalysis of ACTG 5211 results. 17th IHDRW, Sitges, 2008, Abstract 88
- Reuter S, Oette M., Kaiser R, et al. First-line HAART guided by genotypic resistance testing – long-term follow-up data from the RESINA-study. Abstract MOPDA201, XVII IAS 2008; Mexico City, Mexico.
- Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virological failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59:39-46.
- Rockstroh J, Lennox J, DeJesus E, et al. Raltegravir demonstrates durable virologic suppression and superior immunologic response with a favorable metabolic profile through 3 years of treatment: 156-week results from STARTMRK. Abstract 542, 18th CROI, 2011, Boston, MA.
- Ross L, Parkin L, Chappie C, et al. HIV clinical isolates containing mutations representative of those selected after first line failure with unboosted GW433908 remain sensitive to other protease inhibitors. Abstract 19, XII Int HIV Drug Resist Workshop 2003, Los Cabos, Mexico.
- Sato A, Seki T, Kobayashi M, et al. In vitro passage of drug resistant HIV-1 against a next generation integrase inhibitor (INI), S/GSK1349572. Abstract H-932/415, 49th ICAAC, San Francisco, CA.
- Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1316-23.
- Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprevir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003; 17:1258-61.
- Schuermann R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Inf Dis* 1995, 171: 1411–1419.
- Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995; 172:70-78.
- Shafer R. Genotypic Testing for HIV-1 Drug Resistance (2003). <http://hivdb.stanford.edu/modules/lookUpFiles/pdf/GenotypicResistance.pdf>
- Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, Albrecht MA, Katzenstein DA. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004; 18: 1781-5.
- Sista PR, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS* 2004; 18:1787-94.
- Smith K, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and Safety of Abacavir/Lamivudine Compared to Tenofovir/Emtricitabine in Combination with Once-daily Lopinavir/Ritonavir through 48 Weeks in the HEAT Study. Abstract 774, 15th CROI 2008; Boston, MA;
- Simon B, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, et al. HIV coreceptor tropism in antiretroviral treatment-naive patients newly diagnosed at a late stage of HIV-Infection. *AIDS* 2010; 24:2051-2058.
- Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of HIV are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:694-701.
- Soriano V, Cox J, Eron J et al. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) treatment of subjects with raltegravir (RAL) resistance: viral suppression at week 24 in the VIKING study. 13th European AIDS Conference, PS1/2, Belgrade, 2011.
- Skrabal K, Low AJ, Dong W, et al. Determining human immunodeficiency virus coreceptor use in a clinical setting: degree of correlation between two phenotypic assays and a bioinformatic model. *J Clin Microbiol* 2007, 45:279-84.
- Stawiski E, Paquet A, Napolitano C, et al. Identification of novel mutations strongly associated with darunavir and tipranavir resistance and their trends in a commercial database. Abstract H-912, 50th ICAAC 2010, Boston, MA, USA.
- Steigbigel R et al. Results from BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 789, 15th CROI 2008, Boston, MA, USA.
- Svicher V, Alteri V, Artese A, et al. Different Evolution of Genotypic Resistance Profiles to Emtricitabine Versus Lamivudine in Tenofovir – Containing Regimens, *J AIDS* 2010, 55; 336-344.
- Swenson L, Dong W, Mo T, et al. Quantification of HIV tropism by „deep“ sequencing shows a broad distribution of prevalence of X4 variants in clinical samples that is associated with virological outcome. Abstract 680, 16th CROI 2009, Montreal, Canada.

- Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002; 16:209-18. Abstract:
- Underwood M, St Clair M, Ross L, et al. Cross-resistance of clinical Samples with K65R, L74V, and M184V Mutations. Abstract 714, 12th CROI, Boston, MA, USA. <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25534.htm>
- Valer L, De Mendoza C, De Requena DG, et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS* 2002; 16:1964-6.
- Vandamme AM, Van Laethem, de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. *Drugs* 1999; 57:337-361.
- Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R, et al. Consensus statement of the Euro-pean guidelines on clinical management of HIV-1 tropism testing. *Journal of the International AIDS Society* 2010; 13 (Suppl 4):O7.
- Van Wesenbeeck L, Rondelez E, Feyaerts M, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:321-5.
- Verhofstede C, Vandekerckhove L, Eygen V, et al. CXCR4-using HIV type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (Suppl 2):126-36.
- Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 2005; 79:12773-82.
- Vingerhoets J, Janssen K, Welkenhuysen-Gybels J, et al. Impact of baseline K103N or Y181C on the virological response to the NNRTI TMC125: analysis of study TMC125-C223. Abstract 17, XV International HIV Drug Resistance Workshop 2006, Sitges, Spain
- Vingerhoets J, Buelens A, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 in the phase III clinical trials DUET-1 and DUET-2. *Antiviral Therapy* 2007;12:S34 (Abstract 32).
- Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Abstract 24, XVIIth Int Drug Res Workshop 2008.
- Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, et al. Saquinavir/r (SQV/r) BiD versus lopinavir/r (LPV/r) BiD, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. Abstract PS14/4, 11th European AIDS Conference 2007, Madrid.
- Waters J, Margot N, Hluhanich R, et al. Evolution of resistance to the HIV integrase inhibitor elvitegravir can involve genotypic switching among primary INI resistance patterns. Abstract 116, XVIII IHDRW, 2009, Fort Myers.
- Weber J, Chakraborty B, Weberova J, Miller MD, Quinones-Mateu ME. Diminished replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates harboring the K65R mutation. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1395-400.
- Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonno R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of HIV type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3816-24.
- Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Rev* 2003; 5:140-55.
- Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 2007;81:2359-71.
- Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002; 16:F41-7.
- White KL, Margot NA, Ly JK, et al. A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT. *AIDS* 2005; 19:1751-60.
- Wiese N, Müller H, Hingst K, et al. Primary resistance mutations and polymorphisms in gp41-sequences of HIV-1 B-and non-B subtypes from Fuzeon-naïve patients. Abstract P174, 10. Deutscher und 16. Österreichischer AIDS Kongress 2005, Wien.
- Wiesmann F, Vachta J, Ehret R, et al. The L76V mutation in HIV-1 protease is potentially associated with hypersusceptibility to protease inhibitors Atazanavir and Saquinavir: is there a clinical advantage? *AIDS Res Ther* 2011; 8:7.
- Wilkin T, Su Z, Kuritzkes D, et al. Co-receptor tropism in patients screening for ACTG 5211, a phase 2 study of vicriviroc, a CCR5 inhibitor. Abstract 655, 13th CROI 2006, Denver, Colorado, USA.
- Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. *AIDS Read* 2003; 13:25-38. <http://www.medscape.com/viewarticle/448717>
- Wirden M, Malet I, Derache A, et al. Clonal analyses of HIV quasispecies in patients harbouring plasma genotype with K65R mutation associated with thymidine analogue mutations or L74V substitution. *AIDS* 2005; 19:630-2.
- Wittkop L, (on behalf of the EuroCoord-CHAIN Joint Project Team) Impact of transmitted drug resistance (TDR) on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy (cART) – EuroCoord – CHAIN joint project (2010). Abstract THLBB108, 18th IAC 2010, Vienna.
- Xu L, Pozniak A, Wildfire A, et al. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1113-9.
- Young B, Fransen S, Greenberg K et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multi-drug resistant HIV: case report and natural history of response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. Abstract TUPE0163, 18th IAC 2010, Vienna.

TEIL 3

AIDS

11. Opportunistische Infektionen (OI)

CHRISTIAN HOFFMANN

In den westlichen Industrieländern sind viele opportunistische Infektionen (OI) heute selten geworden. Die Inzidenz der Infektionen, die mit einer massiven Immunschwäche assoziiert sind, wie zum Beispiel CMV- und MAC-Erkrankungen, ist heute, verglichen mit Mitte der 90er Jahre, auf weniger als ein Zehntel zurückgegangen (Brooks 2009, Buchacz 2010). Doch die antiretrovirale Therapie hat nicht nur die Inzidenzen deutlich gesenkt, sondern verändert auch den Verlauf der OI erheblich. Während früher die Überlebenszeit nach der ersten AIDS-Erkrankung selten mehr als drei Jahre betrug, gibt es inzwischen Patienten, die zehn Jahre und länger mit AIDS leben. Eine eigene Studie verdeutlicht dies: Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer zerebralen Toxoplasmose in den Jahren 1990–1993 noch 7 %, lag sie 1994–1996 bereits bei 29 %. Seit 1997 ist sie auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007). Bis zu 90 % der Patienten, die heute noch an AIDS erkranken, wissen nichts von ihrer HIV-Infektion. Die übrigen wurden, von Ausnahmen abgesehen, aus verschiedenen Gründen bis zur AIDS-Diagnose nicht antiretroviral behandelt. Oft kommen diese Patienten sehr spät zum Arzt, später noch als früher und meist in einem bedrohlichen Zustand. AIDS bleibt schon deswegen lebensgefährlich, und eine schwere PCP wird nicht weniger bedrohlich dadurch, dass sich die langfristige Prognose der Patienten gebessert hat. Die akute Gefahr bleibt. Jeder HIV-Arzt sollte sich deswegen auch heute gut mit Diagnostik und Therapie der OI auskennen.

Hier hat sich in den letzten Jahren zwar einiges verbessert, doch sind längst nicht alle Probleme gelöst. So sind einige Infektionen wie PML oder Kryptosporidiose immer noch unzureichend behandelbar, bei anderen werden Resistenzprobleme zunehmen. Auch heute noch besitzen OI wie die PML eine Mortalität, die in etwa mit der eines Non-Hodgkin-Lymphoms vergleichbar ist (ART-CC 2009). Durch ART wird nicht immer alles sofort besser, manches durch Immunrekonstitution und atypische Verläufe sogar noch komplizierter. Dem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) wurde deswegen ein Unterkapitel gewidmet. Zu Prophylaxen existieren hierzulande noch immer keine Leitlinien (sie sind allerdings in Arbeit und werden in 2011 veröffentlicht), und die zuletzt 2008 aktualisierten US-Empfehlungen (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf) können schon angesichts unterschiedlicher Seroprävalenzen nicht auf hiesige Verhältnisse übertragen werden.

Bei vielen OI gibt es zudem immer wieder diagnostische Probleme. Wer den Keim nicht kennt, sieht ihn nicht! Man kann nur empfehlen, Untersuchungsmaterial an die Referenzlabore zu schicken (Listen mit Ansprechpartnern usw. findet man in der Sektion Service auf der Website des Robert-Koch-Instituts: <http://www.rki.de>) und sich Rat bei einem Schwerpunktarzt oder in einem HIV-Zentrum zu holen.

Als erste Regel gilt auch heute bei fast allen OI: Je schlechter der Immunstatus, desto früher invasive Diagnostik! Man sollte nicht der Versuchung erliegen, dem Patienten unangenehme Untersuchungen ersparen zu wollen. Wenn man nichts findet, muss die Diagnostik wiederholt werden. Die Therapie muss rasch beginnen.

Tabelle 1: CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte AIDS-Erkrankungen unwahrscheinlich sind. Die CD4-Zellen geben nur Richtwerte an, Ausnahmen sind möglich.

Ohne Grenze	Kaposi-Sarkom, Lungen-TBC, HZV, bakterielle Pneumonie, Lymphom
Ab < 250/μl	PCP, Soor-Ösophagitis, PML, HSV
Ab < 100/μl	Zerebrale Toxoplasmose, HIV-Enzephalopathie, Kryptokokkose, Miliar-Tbc
Ab < 50/μl	CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose

Die zweite Regel lautet: Viele OI können meist ausgeschlossen werden, wenn der Immunstatus bekannt sind. Tabelle 1 zeigt Richtwerte für CD4-Zellen.

Die dritte Regel: Bei einer OI sollte so schnell wie möglich, wenn noch nicht geschehen, mit ART begonnen werden. Eine Immunrekonstitution ist der beste Schutz vor Rezidiven. Bei Infektionen wie der PML oder Kryptosporidien, für die keine spezifische Therapie existiert, ist die ART die einzige Hoffnung. Hier darf keine Zeit verschenkt werden. Aber auch bei PCP oder Toxoplasmose ist ein rascher Beginn wichtig. Obwohl die OI-Therapie nicht ohne Toxizitäts- und Interaktionsprobleme ist – die Auswahl an antiretroviralen Substanzen ist größer geworden, auf Nebenwirkungen kann reagiert werden. In ACTG A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten OI (63 % PCP) randomisiert, entweder sofort oder nach Beendigung der OI-Therapie mit der ART zu beginnen (Zolopa 2009). Nach 48 Wochen waren in der sofort behandelten Gruppe signifikant weniger Todes- und neue AIDS-Fälle aufgetreten. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war unter Sofort-ART zwar etwas erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder IRIS-Fälle. ACTG A5164 liefert somit klare Argumente für den sofortigen ART-Beginn bei PCP. Aber gilt dies auch für andere OIs? Wahrscheinlich nicht für alle (Lawn 2011): die Ergebnisse zweier randomisierter Studien, die bei Kryptokokkenmeningitis (Makadzange 2010) und bei der tuberkulösen Meningitis (Török 2011) ungünstige Effekte durch eine frühe ART ergeben hatten, sprechen jedenfalls dagegen – siehe auch ART-Kapitel zu den Late Presentern.

Im Folgenden soll eine praktisch relevante Übersicht gegeben werden, bei der auf „Kolibris“ verzichtet wird. Die Literaturangaben beschränken sich meist auf interessante Reviews und randomisierte Studien.

Literatur, Übersichten zu OI

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51

Brodth HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8.

Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, et al. HIV-associated opportunistic infections—going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2009, 48:609–611

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010, 24:1549-59.

Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13:510-5.

Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50.

Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24:34-42.

Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.

Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8.

McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999, 13:1687-95.

Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998, 351: 228-230.

Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Diese interstitielle Pneumonie, an der in den dunklen Anfangsjahren der HIV-Epidemie ein Großteil der Patienten starb, wird durch Pneumocysten verursacht. In den letzten Jahren hat das Wissen um diesen Erreger vor allem durch DNA-Analysen deutliche Fortschritte gemacht (Review: Thomas 2004). Lange als Protozoen gehandelt, werden Pneumocysten heute den Pilzen zugeordnet (Edman 1988). In den 90er Jahren wurde deutlich, dass jeder Wirt, ob Ratte, Affe oder Mensch, seine eigenen spezifischen Pneumocysten besitzt. Klar wurde auch, dass die Spezies *Pneumocystis carinii*, 1910 erstmals von dem Italiener Antonio Carini beschrieben, beim Menschen gar nicht vorkommt, sondern nur bei Ratten. Die den Menschen befallende Spezies wurde daher von *P. carinii* in *P. jiroveci* umbenannt (nach dem tschechischen Parasitologen Otto Jirovec). Bei der Pneumonie wurde dementsprechend das „carinii“ gestrichen, dafür blieb die Abkürzung PCP (Stringer 2002).

An einer PCP erkranken heute vor allem Patienten, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen (wollen). Kaum einer ist antiretroviral behandelt. Unter 760 Fällen solcher „Late-Presenter“, bei denen 1997–2004 in Europa HIV und AIDS gleichzeitig diagnostiziert wurden, war die PCP mit 35 % die häufigste OI (Mussini 2008).

Die PCP ist eine gefährliche Erkrankung, die in die Hände eines HIV-Spezialisten gehört. Sie erfordert nicht selten eine maschinelle Beatmung und besitzt auch heute noch eine Letalität von etwa 10 % (Morris 2008, Walzer 2008). Ältere Patienten haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ebenso Patienten mit schlechter BGA und niedrigem Hämoglobin (Walzer 2008, Miller 2010). Die früher häufigen Rezidive sind heute dank ART und Prophylaxe selten geworden. Durch Narbenbildung kann eine Neigung zu rezidivierenden Pneumothoraces zurückbleiben. Selten kann eine PCP auch im Rahmen eines Immundefizienzsyndroms auftreten (siehe unten). Extrapulmonale Pneumocystis-Infektionen kommen sehr selten vor. Sie betreffen am ehesten die Leber, können jedoch überall lokalisiert sein (Niere, Abdomen, Milz, Meningen, Knochen, Mittelohr, Schilddrüse). Auch disseminierte Fälle sind möglich, sie werden jedoch meist erst post mortem diagnostiziert.

Klinik

Die klassische Symptomen-Trias der PCP besteht aus trockenem Reizhusten, subfebrilen Temperaturen und einer langsam progredienten Belastungsdyspnoe (Patienten gezielt fragen! Atemfrequenz?). Ein subakuter Verlauf ist typisch. Oft ist so schon die Abgrenzung bakterieller Pneumonien (produktiver Husten und eher keine Luftnot, akut hohes Fieber und Schmerzen!) möglich. Oft besteht ein Mundsoor. Ein Gewichtsverlust von mehreren Kilogramm in den Wochen zuvor ist ebenfalls häufig. Bei insuffizienten Prophylaxen (selten) kann die Symptomatik noch subtiler sein. Oft vergehen Wochen, manchmal sogar Monate, bis die Diagnose einer PCP gestellt wird. Wichtig ist, dass die Dekompensation – wie bei allen interstitiellen Pneumonien – meist rascher als erwartet eintritt. Nicht selten wird der Patient nach wochenlangem, hausärztlicher Antibiotikatherapie (auch Breitbandantibiotika helfen nicht!) abrupt beatmungspflichtig. Ein Patient mit deutlicher Belastungsdyspnoe oder Ruhedyspnoe gehört sofort ins Krankenhaus.

Diagnostik

Beim klinischen Verdacht sollten nach der körperlichen Untersuchung (Atemfrequenz? Unauffällige Auskultation? Mundsoor?) unverzüglich ein Röntgen-Thorax sowie, wenn möglich, ein HR-CT der Lunge veranlasst werden. Im Röntgenbild findet

sich oft ein relativ charakteristisches Bild mit schmetterlingsförmiger (sich beidseits von hilär ausbreitend), interstitieller Zeichnungsvermehrung. In den Frühstadien sind Mittel- und Unterfelder betont. Die unscharfen, diffusen Veränderungen sind im HR-CT besser zu sehen als im Röntgen-Thorax. Mit den CT lassen sich zudem andere pulmonale Infektionen relativ sicher abgrenzen (Hidalgo 2003).

Doch auch wenn im CT nichts Pathologisches zu sehen ist (Erfahrung des Radiologen?), ist ein rascher Therapiebeginn auch ohne sichere Diagnose gerechtfertigt – vor allem bei der klassischen Symptom-Trias, niedrigen CD4-Zellen und fehlender Prophylaxe. Fast immer besteht schon früh eine respiratorische Partialinsuffizienz, die durch eine BGA objektiviert werden sollte. Die LDH ist oft erhöht und eignet sich bedingt als Verlaufsparemeter. Eine hohe LDH ist ein ungünstiges Zeichen und reflektiert, wenn auch unscharf, die Schwere der PCP. Das CRP bleibt dagegen meist normal, sofern nicht begleitende Infektionen bestehen.

Sputumproben als Nachweis (Review: Cruciani 2002) helfen meist nicht weiter, so dass fast immer eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) erforderlich ist. Für eine zügige BAL spricht auch, dass man so Koinfektionen (CMV, Pneumokokken) rechtzeitig diagnostiziert. Zu beachten ist, dass sich eine respiratorische Insuffizienz durch die BAL verschlechtern kann. Die Erreger werden heute meist mit Immunfluoreszenz-Tests nachgewiesen. Möglicherweise werden diese Tests bald von der sehr sensitiven PCR abgelöst, die allerdings derzeit noch nicht Routine ist (Fillaux 2008). Meist bleiben Pneumocysten noch Tage nach Therapiebeginn nachweisbar, weshalb mit der Therapie nicht auf die BAL gewartet werden sollte. Es empfiehlt sich, Material nur an erfahrene Labors zu schicken und diesen den Verdacht explizit mitzuteilen, weil Pneumocysten leicht übersehen werden.

Ein neuer Ansatz ist die Messung von S-Adenosylmethionin im Blut, einem Stoff, den Pneumocysten zwar brauchen, aber nicht selbst herstellen können. S-Adenosylmethionin-Spiegel sind bei PCP erniedrigt, der Test scheint in der Lage zu sein, PCP-Patienten zuverlässig zu identifizieren (Skelly 2008). Ob er sich als Routine-diagnostik durchsetzen wird, ist allerdings noch nicht abzusehen. Dies gilt auch für andere Serummarker wie Beta-D-Glucan oder Antikörper-Tests (Desmnet 2009, Watanabe 2009, Djawe 2010, Gingo 2011, Sax 2011).

Therapie

Allgemeines

Bei klinischem Verdacht sollte die PCP-Therapie sofort begonnen werden. Bei leichter PCP (BGA: PO₂ > 70–80 mm Hg) kann ambulant behandelt werden, in sehr leichten Fällen auch mit oraler Medikation. In Zusammenarbeit mit einem kompetenten HIV-Pflegedienst ist dies oft möglich. Wenn eine solche Überwachung nicht realisierbar ist, bei respiratorischer Verschlechterung und bei jeder PCP mit Ruhedyspnoe ist eine sofortige stationäre Einweisung ratsam. Falls eine Beatmung erforderlich wird, haben die Patienten auch heute noch eine schlechte Prognose (Crothers 2005, Walzer 2008). Möglicherweise sind nichtinvasive Techniken (CPAP), sofern früh begonnen, günstiger. Insbesondere Pneumothoraces können so verhindert werden (Confalonieri 2002).

Während bei ART-naiven Patienten bislang meist mit der ART gewartet wurde, bis die PCP auskuriert war, zeigte eine randomisierte Studie Vorteile eines zügigen Beginns (Zolopa 2009, siehe oben). Auch eine retrospektive Studie zeigte ein verbessertes Überleben bei Patienten, die noch während der Hospitalisierung mit ART begonnen hatten (Morris 2003). Mögliche kumulative Toxizitäten und Allergien, die zum Absetzen sowohl der PCP-Therapie als auch der ART führen können (Watson 2002), können heute meist vermieden werden.

Medikamente

Die PCP-Akuttherapie sollte 21 Tage dauern. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Die Dosierung von 3 x 3 Tabletten zu 960 mg ist nur bei leichten Fällen sinnvoll. Gastrointestinal werden diese hohen oralen Dosen allerdings oft nur schlecht vertragen. Zu niedrigeren Dosen gibt es ermutigende Fallberichte, allerdings keine kontrollierten Studien (Thomas 2009). In allen schweren Fällen sollte stationär und intravenös therapiert werden. Wegen einer möglichen Verschlechterung, die wahrscheinlich durch das schaumige Zerplatzen der Pneumocysten in den Alveolen entsteht, sollte zeitgleich mit der PCP-Therapie immer adjuvant 1 mg/KG Prednison (täglich, verteilt auf 1–2 Gaben) über 5–10 Tage zusätzlich gegeben werden. Keine Angst vor Steroiden, vor allem bei schlechter BGA! Bei schwerer PCP halbiert sich dadurch das Mortalitätsrisiko, zudem werden deutlich weniger Patienten beatmungspflichtig (Briel 2006). Eine klinische Verschlechterung während der ersten Woche ist trotzdem nicht ungewöhnlich. Die Initialtherapie sollte frühestens nach einer Woche und erst nach Ausschluss von Koinfektionen mit zum Beispiel CMV überdacht werden.

Unter den hohen Cotrimoxazol-Dosen werden mindestens dreimal wöchentlich Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte und Transaminasen kontrolliert. Wesentliches Problem neben der Myelotoxizität sowie Leber- und Nierenproblemen ist vor allem ein meist in der zweiten Therapiewoche auftretendes Arzneimittelexanthem, das oft von Drug-Fever begleitet wird. Die Häufigkeit liegt bei bis zu 30 % (Fisk 2009) – Patienten täglich auf Hautveränderungen untersuchen! Man kann bei einem solchen Exanthem versuchen, einen oder zwei Tage zu pausieren, um dann unter Antihistaminika und Steroiden mit der halben Dosis weiterzumachen. Andernfalls muss Cotrimoxazol beendet und durch die Alternativtherapien ersetzt werden.

Alle Alternativen zum Cotrimoxazol sind weniger wirksam. Bei Unverträglichkeit oder bekannter Sulfonamid-Allergie wird als zweite Wahl Pentamidin intravenös empfohlen, das zunächst während der ersten Tage in einer Art Induktionstherapie (200–300 mg in 500 ml 5 % Glukose oder 0.9 % NaCl), ab Tag 6 dann in der halben Dosis gegeben wird. Diese Therapie ist sehr toxisch, weshalb wir sie seit Jahren nicht mehr benutzt haben. Schwere Entgleisungen der Elektrolyte und des Blutzuckers (sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien) sind möglich, ebenso Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen sowie Nierenversagen. Anfänglich sollten Blutzucker, Elektrolyte und Nierenwerte täglich kontrolliert werden.

In sehr leichten Fällen einer PCP kann eine rein inhalative Therapie mit täglichen Inhalationen von Pentamidin (täglich 300–600 mg über drei Wochen) versucht werden (Arasteh 1990, Montgomery 1995). Allerdings sind die Erfahrungen nicht immer positiv (Conte 1990, Soo 1990), und die US-Guidelines raten von der inhalativen Akuttherapie sogar ab (Benson 2004). Statt Pentamidin ist auch eine Therapie mit Atovaquon-Suspension (besser als die früher gebräuchlichen Tabletten) oder einer Kombination aus Clindamycin und Primaquin möglich. Daten gibt es allerdings nur für leichte bis mittelschwere PCP-Fälle (Hughes 1993, Dohn 1994, Toma 1998). Primaquin ist in Deutschland nicht mehr zugelassen, aber über internationale Apotheken erhältlich. Einer Metaanalyse zufolge hat Clindamycin plus Primaquin nach Versagen von Cotrimoxazol die besten Erfolgsaussichten (Benfield 2008). Es scheint dabei besser zu sein als Pentamidin (Helweg-Larsen 2009). Es besteht allerdings die Gefahr einer hämolytischen Anämie (G6PD-Mangel ausschließen).

In den letzten Jahren haben wir alternative Substanzen nur noch in Ausnahmefällen benutzt. Wir sind stattdessen dazu übergegangen, wenn irgend und solange wie möglich mit hochdosiertem Cotrimoxazol zu behandeln (Motto: jeder Tag Cotrimoxazol ist ein guter Tag!). Zehn Tage Initialtherapie schafft man bei fast allen

Patienten, und den meisten geht es dann schon deutlich besser. Wenn dann zwischen dem 10. und 14. Tag ein Exanthem oder Toxizität ein Absetzen von Cotrimoxazol erzwingen, wird die dritte und letzte Woche der Akuttherapie mit täglichen Pentamidin-Inhalationen bestritten. Eine Studie zu dieser Strategie ist allerdings bislang nicht veröffentlicht worden.

Prophylaxe

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l (oder $< 14\%$ der Gesamtlymphozytenzahl) sind gefährdet und brauchen eine Prophylaxe, im Idealfall Cotrimoxazol. Die tägliche Gabe ist möglicherweise etwas wirksamer als die dreimal wöchentliche (El Sadr 1999). Ein Einschleichen über 14 Tage soll Allergien verhindern, ist allerdings umständlich (Para 2000). Bei moderater Allergie auf Cotrimoxazol ist eine Desensibilisierung möglich (Leoung 2001), und sollte durchaus versucht werden. Zwar sind Dapson und Pentamidin-Inhalation fast gleich effektiv (Bozzette 1995, Bucher 1997), doch verhindert eine Cotrimoxazol-Prophylaxe besser bakterielle Infektionen wie Enteritiden und Pneumonien (DiRienzo 2002). Wichtiger noch: Cotrimoxazol schützt auch sicher vor einer Toxoplasmose. Mit der Cotrimoxazol-Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12,5, 25, 37,5, 50 und 75 auf 100% der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. In einer Studie an fast 200 Patienten kam es so zu keiner schweren Allergie, wohl aber zu einer Reduktion von Fieber und Kopfschmerzen. Rund drei Viertel aller Patienten können sich so an Cotrimoxazol wieder „gewöhnen“. Es sollte jedoch acht Wochen bis zur Reexposition gewartet werden (Leoung 2001).

Monatliche Pentamidin-Inhalationen sind eine gut verträgliche Alternative. Gelegentlich besteht Husten, selten kann ein Asthma-Anfall, sehr selten ein Pneumothorax entstehen. Inhaliert werden sollte mit einem geeigneten Inhalationssystem (z. B. Respigard II[®], kein Pariboy[®]!) und nach Gabe eines die Bronchien erweiternden β -Sympathomimetikums (Berotec Spray[®]). Die früher übliche Loading-Dosis (3 x 300 mg in den ersten 5 Tagen) wird heute nicht mehr überall angewendet. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen sind Inhalationen wahrscheinlich weniger wirksam.

Alle weiteren Optionen sind problematisch. Dapson wird gastrointestinal eher schlecht vertragen, ist relativ myelotoxisch und führt überdies häufig zu LDH-Erhöhungen. Die LDH, ein wichtiger diagnostischer Parameter, ist dann nicht verwertbar (Ioannidis 1996). Atovaquon war in zwei Multicenterstudien ähnlich effektiv wie Cotrimoxazol, Dapson und Pentamidin (El-Sadr 1998, Chan 1999) und gilt seither als gute Alternative. Der Saft ist besser verträglich als die Tabletten (Rosenberg 2001). Wesentlicher Nachteil ist der hohe Preis (rund 1.000 Euro/Monat).

PCP-Prophylaxen können unter ART abgesetzt werden, sofern mindestens 200 CD4-Zellen/ μ l über wenigstens drei Monate erreicht wurden (Metaanalyse: Costiniuk 2011). Nur vereinzelt wurden PCP-Fälle nach Absetzen bei mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l beschrieben (Degen 2002, Mussini 2003). Wenn die Viruslast gut supprimiert ist, sind 200 CD4-Zellen/ μ l wahrscheinlich gar nicht nötig. In einer Analyse von 12 Kohorten (> 100.000 Patientenjahre) war das PCP-Risiko bei 100–200 CD4-Zellen/ μ l und supprimierter Viruslast sehr niedrig (COHERE 2010), so dass diese Patienten ihre Prophylaxe wohl auch absetzen können. Kontrollierte Studien gibt es freilich nicht.

Durch das Absetzen werden nicht nur Nebenwirkungen und Kosten reduziert, sondern auch Resistenzen verhindert: So steigt der Anteil Cotrimoxazol-resistenter Bakterien unter HIV-Patienten stetig (Martin 1999).

Therapie/Prophylaxe der PCP (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Schwere bis mittelschwere PCP	Cotrimoxazol	Cotrim-ratiopharm® 3 x 5–6 Amp. à 480 mg plus Decortin H® 2 – 2 – 0 Tbl. à 20 mg (5–10 Tage, Dosierung 1 mg/KG)
Leichte PCP	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 3 x 3 Tbl. à 960 mg
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat® 200–300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis In sehr leichten Fällen: tägliche Inhalation mit 300 mg
	Atovaquon Clindamycin + Primaquin	Wellvone®-Suspension 2 x 5–10 ml (2 x 750–1500 mg) Sobelin® 3–4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. plus Primaquin 1 Tbl à 30 mg
Prophylaxe		Ab < 200 CD4-Zellen/µl, nach PCP-Episode
Mittel der Wahl	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg oder Cotrim forte® 3 x 1 Tbl. à 960 mg/Wo
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat®-Inhalation 300 mg 1–2 x / Monat
	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg plus Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo plus Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5 ml (2 x 750 mg)

Resistenzproblematik, aktuelle Kontroversen

Auch an Pneumocysten ist der weltweite Cotrimoxazol-Einsatz nicht spurlos vorübergegangen. Waren Resistenzanalysen lange dadurch erschwert, dass sich dieser Keim auch fast 100 Jahre nach seiner Entdeckung noch immer nicht ohne weiteres anzüchten lässt, so ist es heute möglich, den Genomabschnitt der Dihydropterat-Synthetase (DHPS) zu sequenzieren. Die DHPS ist ein wichtiges Enzym im Folsäure-Metabolismus vieler Erreger und Angriffspunkt für Sulfonamide wie SMX oder Dapson. 1997 wurden erstmals Mutationen im DHPS-Gen bei Pneumocysten entdeckt. Eine größere Untersuchung fand in 43 % DHPS-Mutationen, dagegen in der Genregion der Dihydrofolatreduktase (DHFR), dem Angriffspunkt für Trimethoprim, keine einzige Mutation. Dieser mangelnde Selektionsdruck wurde zunächst als Indiz gewertet, dass Trimethoprim gegen Pneumocysten gar nicht effektiv ist (Ma 1999); inzwischen wurden allerdings auch DHFR-Mutationen nachgewiesen (Nahimana 2004). Insgesamt hat die Häufigkeit von Sulfa-Resistenzen zugenommen, und sie korrelieren signifikant mit der Dauer der vorangegangenen Prophylaxe und ihrem Versagen (Helweg-Larsen 1999). Ob DHPS-Mutationen auch einen negativen Effekt auf die PCP-Therapie haben, ist allerdings bis heute unklar (Review: Matos 2010). Die Sequenzierung des Genoms förderte noch andere, möglicherweise relevante Erkenntnisse zutage: So spricht vieles dafür, dass bei der PCP, anders als früher vermutet, eine Neuinfektion wahrscheinlicher ist als die Reaktivierung (Wakefield 2003). Als Reservoir kommen asymptomatische HIV-Patienten in Frage, bei denen häufig Pneumocysten nachgewiesen werden (Wakefield 2003), aber auch HIV-negative Patienten unter Steroiden (Maskell 2003) und manifest an einer PCP Erkrankte. Es gibt inzwischen viele Berichte nosokomialer Ausbrüche und Infektionen mit Pneumocysten (Schmoltdt 2008, Le Gal 2012, Sassi 2012). Von anderen Autoren wird die Transmission von Patient zu Patient jedoch bezweifelt (Wohl 2002), und bis heute wird die Isolierung von PCP-Patienten nicht allgemein empfohlen (Thomas 2004).

Pneumocysten verursachen nicht immer manifeste Pneumonien: bei vielen immun-gesunden Patienten liegt lediglich eine „Kolonisation“ vor (Ponce 2010, Vargas 2010), der mittlerweile auch eine Rolle bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen zugeschrieben wird (Morris 2008) und die ein Reservoir für Ausbrüche darstellen kann (Le Gal 2012).

Literatur

- Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. *Med Klin* 1990, 85 Suppl 2:260-3.
- Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J. Second-Line Salvage Treatment of AIDS-Associated Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Case Series and Systematic Review. *J AIDS* 2008.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112.
- Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1995, 332:693-9.
- Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 19;3:CD006150. Review.
- Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 1997, 15:104-14.
- Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aero-solized pentamidine for prevention of PCP in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999, 180:369-76.
- COHERE. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microl? *Clin Infect Dis* 2010, 51:611-9.
- Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. *Intensive Care Med* 2002, 28:1233-8.
- Conte JE Jr., Chernoff D, Feigal DW Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating PCP in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990, 113:203-9.
- Costinuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/ μ L and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One* 2011, 6:e28570.
- Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia containing Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS* 2005, 19:801-5.
- Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002, 20:982-9.
- Degen O, van Lunzen J, Horstkotte MA, Sobottka I, Stellbrink HJ. Pneumocystis carinii pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. *AIDS* 2002, 16:1433-4.
- Desmet S, Van Wijngaerden E, Maertens J, et al. Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. *J Clin Microbiol* 2009, 47:3871-4.
- DiRenzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:89-94.
- Djave K, Huang L, Daly KR, et al. Serum antibody levels to the Pneumocystis jirovecii major surface glycoprotein in the diagnosis of P. jirovecii pneumonia in HIV+ patients. *PLoS One* 2010, 5:e14259.
- Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994;121:174-80.
- Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. *Nature* 1988, 334:519-522.
- El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of PCP in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 1999, 29:775-783.
- El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med* 1998, 339:1889-95.
- Fillaux J, Malvy S, Alvarez M, et al. Accuracy of a routine real-time PCR assay for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia. *J Microbiol Methods* 2008, 75:258-61.
- Fisk M, Sage EK, Edwards SG, Cartledge JD, Miller RF. Outcome from treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia with co-trimoxazole. *Int J STD AIDS* 2009, 20:652-3.
- Gingo MR, Lucht L, Daly KR, et al. Serologic responses to Pneumocystis Proteins in Human Immunodeficiency Virus Patients With and Without Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *J AIDS* 2011 Mar 3. [Epub ahead of print]
- Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated Pneumocystis jirovecii pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:1282-90.
- Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, Lundgren JD, Lundgren B. Effects of mutations in Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated PCP. *Lancet* 1999, 354:1347-51.
- Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non-Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2003, 13:1179-84.
- Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993, 328:1521-7.

- Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996; 156:177-88.
- Le Gal S, Damiani C, Rouillé A, et al. A cluster of *Pneumocystis* infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis* 2012; 54:e62-71.
- Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole dose escalation versus direct rechallenge for PCP prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *JID* 2001; 184:992-7.
- Ma L, Borio L, Masur H, Kovacs JA. *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase but not dihydrofolate reductase gene mutations correlate with prior trimethoprim-sulfamethoxazole or dapsone use. *J Inf Dis* 1999; 180:1969-78.
- Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. *J Infect Dis* 1999; 180:1809-18.
- Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:594-7.
- Matos O, Esteves F. Epidemiology and clinical relevance of *Pneumocystis jirovecii* Frenkel, 1976 dihydropteroate synthase gene mutations. *Parasite* 2010; 17:219-32.
- Miller RF, Evans HE, Copas AJ, Huggett JF, Edwards SG, Walzer PD. Seasonal variation in mortality of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2010; 21:497-503.
- Montgomery AB, Feigal DW Jr, Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1068-74.
- Morris A, Sciruba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008; 5:43-51.
- Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003; 17:73-80.
- Morris A. Is there anything new in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia? Changes in *P. jirovecii* pneumonia over the course of the AIDS epidemic. *Clin Infect Dis* 2008; 46:634-6.
- Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008; 22:2461-9.
- Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients: a randomized trial by the CIOF Study Group. *Clin Infect Dis* 2003; 36:645-51.
- Nahimana A, Rabodonirina M, Bille J, et al. Mutations of *Pneumocystis jirovecii* dihydrofolate reductase associated with failure of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4301-5.
- Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J AIDS* 2000; 24:337-43.
- Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. *Clin Infect Dis* 2010; 50:347-53.
- Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 2001; 15:211-4.
- Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, et al. Outbreaks of *Pneumocystis* Pneumonia in 2 Renal Transplant Centers Linked to a Single Strain of *Pneumocystis*: Implications for Transmission and Virulence. *Clin Infect Dis* 2012 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011; 53:197-202.
- Schmoldt S, Schuegger R, Wendler T, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol* 2008; 46:966-71.
- Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:467-71.
- Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 113:195-202.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:891-6.
- Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *NEJM* 2004; 350: 2487-98.
- Thomas M, Rupali P, Woodhouse A, Ellis-Pegler R. Good outcome with trimethoprim 10 mg/kg/day-sulfamethoxazole 50 mg/kg/day for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV infected patients. *Scand J Infect Dis* 2009; 17:1-7.
- Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe PCP in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). *Clin Infect Dis* 1998; 27:524-30.
- Vargas SL, Pizarro P, López-Vieyra M, et al. *Pneumocystis* colonization in older adults and diagnostic yield of single versus paired noninvasive respiratory sampling. *Clin Infect Dis* 2010; 50:e19-21.
- Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of *pneumocystis jirovecii* in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003; 187: 901-8.
- Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, et al. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46:625-33.
- Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, et al. Serum (1->3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1128-31.
- Watson J. *Pneumocystis carinii*: where are we now? *J HIV Ther* 2002; 7:8-12.
- Wohl AR, Simon P, Hu YW, Duchin JS. The role of person-to-person transmission in an epidemiologic study of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2002; 16:1821-5.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009; 4:e5575.

Zerebrale Toxoplasmose

Wenngleich die Inzidenz im Vergleich zu den 90er Jahren auf weniger als ein Viertel gefallen ist (Abgrall 2001), bleibt die zerebrale Toxoplasmose auch heute noch die wichtigste neurologische OI bei HIV-Patienten. Sie ist fast immer eine Reaktivierung einer latenten Infektion mit *Toxoplasma gondii*, einem intrazellulären Parasiten, der Vögel, Säugetiere und den Menschen befällt. Weltweit variieren die Prävalenzen erheblich (Porter 1992). Während sie in den USA eher niedrig sind, bestehen in Regionen Mitteleuropas Durchseuchungsraten von bis zu 90 %. Toxoplasmen haben eine Affinität zum ZNS. Extrazerebrale Manifestationen (Herz, Muskulatur, Leber, Darm, Lunge) sind dagegen selten und werden oft erst autoptisch nachgewiesen.

Die zerebrale Toxoplasmose ist potentiell lebensbedrohlich, und die Therapie ist kompliziert. Neurologische Residualsyndrome mit Behinderungen (Hemiparesen!) oder Krampfneigung können zurückbleiben. In einer eigenen Kohorte war dies bei 37 % der Fall (Hoffmann 2007). Zu beachten ist außerdem, dass Rezidive wegen der intrazerebralen Persistenz auch noch nach langer Zeit vorkommen können.

Die Patienten, die heute erkranken, sind andere als früher. Oft ist die HIV-Infektion bei Diagnose nicht bekannt, oder eine regelmäßige Betreuung fand nicht statt. In einer eigenen Analyse von 140 Fällen zwischen 1990 und 2004 hatten im Zeitraum 1990–1996 noch 62 % der Patienten vorher bereits andere AIDS-Erkrankungen erlitten, 1997–2004 waren es nur noch 26 %. Der Anteil der Patienten mit gleichzeitiger Diagnose HIV und Toxoplasmose stieg von 20 auf 49 %. Mit ART hat sich die Prognose deutlich verbessert. Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in den Jahren 1990–1993 noch 7 % bzw. 29 % zwischen 1994 und 1996, ist sie seit 1997 auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007). Gerade in den letzten Jahren ist jedoch keine weitere Verbesserung der Prognose zu beobachten – die Toxoplasmose bleibt gefährlich, insbesondere in den ersten Monaten.

Klinik

Die Klinik richtet sich nach der Lokalisation der Herde und beginnt meist akut. Innerhalb weniger Tage können sich fokale neurologische Defizite wie Paresen, Sprachprobleme oder Sensibilitätsstörungen entwickeln (Porter 1992). Auch ein fieberhaftes Psychosyndrom mit Verwirrtheit als erstem Zeichen ist häufig. Nicht selten ist ein epileptischer Krampfanfall ohne Begleitsymptome die Erstmanifestation. Kopfschmerzen und gleichzeitig Fieber oder subfebrile Temperaturen sind verdächtig, untypisch dagegen sind meningitische Zeichen. Atypische Manifestationen im Rahmen eines IRIS sind beschrieben, aber im Vergleich zur PML eher selten (Ghosh 2003).

Eine relativ seltene, aber wichtige Manifestation ist die Toxoplasma-Chorioretinitis. Sie verursacht Visusstörungen, ist eine wichtige Differentialdiagnose zur CMV-Retinitis und kommt auch isoliert vor (Rodgers 1996). Die Toxoplasma-Chorioretinitis sollte genauso behandelt werden wie die zerebrale Toxoplasmose.

Diagnostik

Oberhalb von 100 CD4-Zellen/ μ l ist eine zerebrale Toxoplasmose selten, über 200 CD4-Zellen/ μ l eine Rarität (Bossi 1998). Unter 100 CD4-Zellen/ μ l ist dagegen immer mit ihr zu rechnen. Bei jedem fokalen neurologischen Defizit, aber auch bei zerebralen Krampfanfällen eines deutlich immungeschwächten Patienten sollte sofort ein CCT oder ein MRT des Kopfes veranlasst werden. Das MRT ist besser und macht fast immer mehr Herde sichtbar als das CCT. Zu je einem Drittel finden sich entweder solitäre, mehrere (2–5) oder zahlreiche Herde. In etwa neun von zehn Fällen

besteht ein ringförmiges Kontrastmittel-Enhancement um die Herde, oft auch ein begleitendes Ödem. Gelegentlich kann es zu Einblutungen kommen.

Bei allen radiologischen Herdbefunden gilt die Regel, dass die wahrscheinlichste Diagnose eine zerebrale Toxoplasmose ist. Und: vor allen Differentialdiagnosen kommt immer noch eine „untypische“ zerebrale Toxoplasmose. Je mehr Herde, desto wahrscheinlicher wird die Toxoplasmose. Allerdings ist die radiologische Abgrenzung von einem bakteriellen Abszess oder einem zerebralen Lymphom nicht immer einfach. Seltene Differentialdiagnosen sind PML, Infarkte, Tuberkulome und Kryptokokkome. Auch „HIV-unabhängige“ Erkrankungen wie Hirn-Tumore oder Gefäß-erkrankungen kommen in Frage.

Eine Hirnbiopsie ist nicht obligat. Vorher ist bei Verdacht auf Toxoplasmose ein probatorischer Therapieversuch gerechtfertigt. Ein Ansprechen sichert dann die Diagnose. Wenn sich die Patienten klinisch nicht innerhalb von einer Woche bessern oder sich sogar verschlechtern, ist die stereotaktische Hirnbiopsie allerdings nicht zu vermeiden. Sie sollte in diesen Fällen nicht aufgeschoben werden.

Im Liquor, der bei eindeutigen radiologischen Befunden (mehrere Herde mit Kontrastmittel-Enhancement) ebenfalls nicht zwingend untersucht werden muss, findet sich meist eine mäßige Pleozytose und ein leicht erhöhtes Gesamt-Eiweiß. Mit der Toxoplasma-PCR aus dem Liquor haben wir eher schlechte Erfahrungen gemacht. Ein negativer Befund (häufig!) schließt die Toxoplasmose keinesfalls aus.

Von jedem Patienten sollte eine aktuelle Serologie vorliegen. Da bis zu 97 % der Patienten mit zerebraler Toxoplasmose IgG-Antikörper haben, macht ein negativer Befund, der bei Zweifeln in einem anderen Labor wiederholt werden sollte, die Toxoplasmose unwahrscheinlich. Ob die IgG-Titerhöhe eine diagnostische Hilfe ist (Derouin 1996), ist nicht validiert. Das IgM ist selten positiv, hilft also meist auch nicht weiter, ebenso wenig wie die PCR im Blut (Review: Bretagne 2003).

Therapie

Die Therapie der zerebralen Toxoplasmose ist nicht einfach. Die gängigen Kombinationen wirken in der Regel zwar recht gut (Resistenzen sind bislang nicht überzeugend beschrieben), müssen jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten wegen Nebenwirkungen – vor allem Allergien – umgestellt werden. In Kombination mit Pyrimethamin sind Sulfadiazin und Clindamycin wohl gleichwertig (Dannemann 1992). Eine große europäische Studie ergab allerdings einen nicht-signifikanten Trend zugunsten von Sulfadiazin (Katlama 1996). Auch Cotrimoxazol kommt in Frage. Es gibt gegenwärtig keinen Hinweis für die Überlegenheit eines bestimmten Regimes (Dedicoat 2006).

Wir empfehlen einen oralen Therapie-Versuch mit Sulfadiazin und Pyrimethamin. Argumente für Clindamycin (statt Sulfadiazin) sind Sulfonamidallergie und schwerkranke Patienten, bei denen die Pilleneinnahme unsicher ist. Wegen der hohen Allergierate bei Sulfadiazin gibt es Behandler, die die Substanz ganz ablehnen. Wir teilen diese Auffassung nicht, schließlich ist Clindamycin ebenfalls allergen und auch sonst nicht ohne Probleme (pseudomembranöse Kolitis).

Für Pyrimethamin wird seit der ersten Studie (Leport 1988) während der ersten Tage eine so genannte „loading dose“ propagiert. Ob sie notwendig ist, ist nicht bewiesen. Auch die verwendeten Dosen sind unterschiedlich: In den USA werden am ersten Tag 200 mg empfohlen (gefolgt von 50–75 mg je nach Körpergewicht), hierzulande werden oft 100 mg über drei Tage gegeben, gefolgt von 50 mg. Zu beachten ist, dass Pyrimethamin im Gegensatz zu Clindamycin auch bei intakter Bluthirnschranke wirkt, also unter Umständen die einzige wirksame Substanz ist. Wegen der Myelotoxizität von Pyrimethamin, das die Umwandlung von Folsäure zu Folinsäure

hemmt, sollte von Anfang an mit Folsäure (leider teuer) substituiert werden. Folsäure (billig) selbst bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann (Luft 2000).

Gute Erfahrungen werden auch von Cotrimoxazol intravenös berichtet, das wie bei der PCP dosiert wird (Canessa 1992, Béraud 2009). In zwei randomisierten Studien bei Patienten mit okulärer bzw. zerebraler Toxoplasmose war Cotrimoxazol jedenfalls genauso wirksam wie Sulfadiazin/Pyrimethamin (Torre 1998, Soheilian 2005). Bestehen Allergien oder Unverträglichkeiten sowohl gegen Sulfonamide als auch gegen Clindamycin, ist die Kombination aus Atovaquon plus Pyrimethamin eine Alternative (Chirgwin 2002). Dies gilt auch für Azithromycin plus Pyrimethamin (Bosch-Driessen 2002), allerdings ist die Datenlage dazu vage.

Die Akuttherapie dauert vier bis (besser) sechs Wochen, bei den Alternativ-Therapien eventuell noch länger. Der Erfolg kann in den ersten 14 Tagen klinisch beurteilt werden. Oft ist innerhalb weniger Tage eine Besserung zu beobachten. Ein Patient, der sich klinisch nach zwei Wochen adäquater Therapie (hat er seine Pillen genommen?) nicht wenigstens ein bisschen verbessert oder sogar verschlechtert hat, hat wahrscheinlich keine Toxoplasmose. In diesen Fällen muss die Diagnostik überdacht und rasch eine Hirnbiopsie organisiert werden. Eine Umstellung der Toxoplasmose-Therapie macht wenig Sinn und kostet nur Zeit.

Mit der ART sollte rasch begonnen werden. Allergene Substanzen (Abacavir ohne HLA-Typisierung, NNRTIs, Fosamprenavir, Darunavir) sollten vermieden werden. Ein Kontroll-MRT ist bei stabilen Patienten frühestens nach zwei Wochen sinnvoll. Deutliche Rückbildungen sind oft erst nach vier Wochen erkennbar. Bei erhöhtem Hirndruck oder ausgeprägten Ödemen werden Steroide eingesetzt (3–4 x 8 mg Fortecortin). Die Steroid-Gabe sollte zeitlich begrenzt sein (Cave Aspergillose!). Bei allen Therapie-Kombinationen ist anfänglich mindestens drei Mal pro Woche die Kontrolle von Blutbild, Glukose, Transaminasen und Nierenparametern erforderlich. Die dosisreduzierte Erhaltungstherapie sollte erst begonnen werden, wenn sich die Läsionen um mindestens 75 % zurückgebildet haben.

Prophylaxe

Expositionsprophylaxe: IgG-negative Patienten können sich vor einer Erstinfektion schützen – sie sollten auf den Genuss rohen oder nur kurz gebratenen Fleisches (Lamm, Rind, Schwein, Wild) verzichten. Entgegen weitläufiger Meinung ist dagegen nicht bewiesen, dass man sich schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von *Toxoplasma gondii*, anstecken können. Die einzige Studie, die dies ernsthaft prüfte, konnte eine Gefährdung durch Katzen nicht belegen (Wallace 1993). Dennoch sollte auf Hygiene geachtet werden (Handschuhe im Katzenklo!).

Primärprophylaxe: Alle IgG-positiven Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l benötigen eine Primär-Prophylaxe. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Bei einer Allergie ist eine Desensibilisierung zu erwägen (siehe PCP). Alternativen sind Dapson plus Pyrimethamin oder Dapson hoch dosiert (mindestens 200 mg/Woche), sie sind vergleichbar effektiv, führen aber häufiger zu einem Abbruch. Primärprophylaxen können wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter ART mindestens drei Monate über 200/ μ l liegen.

Sekundärprophylaxe: Ohne Immunrestitution ist eine lebenslange Erhaltungstherapie erforderlich, da andernfalls fast immer ein Rezidiv auftritt. Sie besteht meist aus den halbierten Dosen der Akuttherapie (Podzamczar 2000). Allerdings ist Clindamycin, das die intakte Bluthirnschranke nicht passiert, vermutlich weniger geeignet (Luft 2000). Auch Cotrimoxazol scheint als Sekundärprophylaxe nicht so effektiv zu sein, ist aber wegen der Einfachheit zu erwägen. Es sollten auf jeden Fall

Therapie/Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose (soweit nicht anderes angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens vier Wochen
Therapie der Wahl	Sulfadiazin + Pyrimethamin	Sulfadiazin-Heyl® 4 x 2–3 Tbl. à 500 mg plus Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) plus Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Therapie der Wahl	Clindamycin + Pyrimethamin	Clinda-saar® 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg plus Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) plus Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Alternative	Atovaquon + Pyrimethamin	Wellvone®-Suspension 2 x 10 ml (2 x 1500 mg) plus Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) plus Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Erhaltungstherapie		
	Wie Akuttherapie	Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen Absetzen ab > 200 CD4-Zellen/ μ l > 6 Monate (wenn MRT o.B. bzw. kein KM-Enhancement)
evtl. möglich	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 1 x 1 Tbl. à 960 mg
Primär-Prophylaxe		
Standard	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg
Alternative	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg plus Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo plus Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo

höhere Dosen als bei der PCP verwendet werden (Ribera 1999, Duval 2004). Sekundärprophylaxen können bei ausreichender Immunrestitution (mindestens drei Monate mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l) abgesetzt werden (Benson 2004, Miro 2006). Allerdings sollte ein aktuelles MRT vorliegen. Bei Enhancement können die Herde auch nach Jahren noch aktiv sein – es besteht die Gefahr eines Rezidivs. Wir haben ein Rezidiv noch nach fünf Jahren gesehen, und zwar trotz CD4-Zellen um 200/ μ l. Dieser Fall und andere (Stout 2002, Ghosn 2003) zeigen, dass die CD4-Zellzahlen unter ART nicht immer die Qualität der Toxoplasma-spezifischen Immunantwort reflektieren. Diese bleibt bei etwa 10–30 % schlecht – trotz steigender CD4-Zellen (Fournier 2001, Miro 2003, Furco 2008). Solche qualitative Tests sind allerdings bislang nicht validiert. Eine therapeutische Konsequenz haben sie daher noch nicht.

Literatur

- Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1747-55.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112.
- Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009, 80:583-7.
- Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002, 134:34-40.
- Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. *Rev Med Interne* 1998, 19:313-7.
- Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:505-11.

- Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against PCP and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1997;15:104-14.
- Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:125-30.
- Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1243-50.
- Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992; 116:33-43.
- Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD005420. Review.
- Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10:1521-7.
- Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:1342-4.
- Fournier S, Rabian C, Alberti C, et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon- γ production in the presence of toxoplasma gondii antigens. *J Inf Dis* 2001; 183:1586-1591.
- Furco A, Carmagnat M, Chevret S, et al. Restoration of *Toxoplasma gondii*-specific immune responses in patients with AIDS starting HAART. *AIDS* 2008; 22:2087-96.
- Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003; 37:112-114.
- Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1514-20.
- Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with HIV-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:510-5.
- Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. *AIDS* 1996; 10:1393-9.
- Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:268-75.
- Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the AIDS. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988; 84:94-100.
- Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2:358-362.
- Miro JM, Lejeune M, Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th CROI 2003, Boston, USA.
- Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006;43:79-89.
- Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:89-95.
- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in AIDS. *NEJM* 1992; 327:1643-8.
- Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1461-6.
- Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1996; 7:307-9.
- Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and PCP in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:325-9.
- Sohelilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1876-82.
- Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:37-39.
- Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1346-9.
- Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med* 1993; 95:573-83.
- Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 1993; 269:76-7.
- Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:499-502.

CMV-Retinitis

Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) sind weit verbreitet. In Deutschland liegen die Durchseuchungsraten um 50–70 %, bei homosexuellen Männern sogar über 90 %. Bei deutlichem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/ μ l) kann eine Reaktivierung der CMV-Infektion zu einer Entzündung der Netzhaut (Retinitis) führen. Die CMV-Retinitis war früher eine häufige AIDS-Erkrankung, an der bis zu 30 % der Patienten erblindeten. Sie tritt vor allem bei unbehandelten Patienten auf, die oftmals erst zu diesem Zeitpunkt als HIV-infiziert diagnostiziert werden (Jacobson 2000). Auch eine inflammatorische CMV-Retinitis mit schwerer Vitritis im Rahmen eines IRIS ist möglich (s. dort). Wenn die CMV-Retinitis nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt wird, ist immer der Visus bedroht. Bei Visusstörungen liegen fast immer bereits Läsionen vor, die auch bei adäquater Therapie nicht mehr reversibel sind. Die CMV-Retinitis bleibt damit auch heute eine gefährliche Erkrankung, obgleich sich die Prognose durch ART deutlich verbessert hat (Goldberg 2003, Salzberger 2005, Thorne 2006). Andere Manifestationen einer disseminierten CMV-Infektion sind eher selten (etwa 15 %). Sie können jedes Organ betreffen. Pneumonien, Ösophagulzera, Colitiden und Enzephalitiden sind am häufigsten, aber auch Sinusitiden kommen vor (Jutte 2000). Die Klinik richtet sich nach dem betroffenen Organ, die Diagnose ist nur histologisch zu stellen (Goodgame 1993). Mangels Studien werden meist systemische Therapien analog zur CMV-Retinitis gewählt (Whitley 1998).

Neuen Studien zufolge spielt eine CMV-Infektion auch eine Rolle bei der Entwicklung einer Atherosklerose (Parrinello 2012, Sacre 2012) sowie bei Immunaktivierung bzw. einer mangelnden Immunrestitution (Appay 2011, Hunt 2011) – die Bedeutung der CMV-Koinfektion beginnt man erst langsam zu verstehen.

Klinik

Jede perakut oder akut auftretende Visusstörung wie Verschwommensehen („Schneetreiben“), Schatten oder Flecken – vor allem unilateral – sollte Anlass sein, den Patienten unverzüglich zum Ophthalmologen zu schicken. Heute noch, nicht morgen! Die bereits symptomatische CMV-Retinitis ist ein Notfall – wo einmal ein schwarzer Fleck im Gesichtsfeld ist, bleibt ein schwarzer Fleck. Meist sind es Netzhautablösungen und Makulaödem, seltener kataraktartige Veränderungen, die die Visusstörungen verursachen (Thorne 2006). CMV-Therapien können meist nur das Fortschreiten stoppen und nichts mehr rückgängig machen. Schmerzen im Auge, Brennen, vermehrter Tränenfluss und konjunktivale Reizzustände sind nicht typisch. Viele Patienten leiden an systemischen Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust.

Diagnostik

Die Diagnose der Retinitis wird durch die Funduskopie gestellt. Entscheidend bei der Beurteilung der meist peripher gelegenen, weißlichen Exsudate ist die Erfahrung des Ophthalmologen. Fehldiagnosen, durch die kostbare Zeit (und Netzhaut) verschenkt wird, sind leider keine Ausnahme. Deshalb gilt, wenn sich der Ophthalmologe nicht festlegen mag: Zur Not mit oralem Valganciclovir anfangen und den Patienten in ein Zentrum mit mehr Erfahrung transportieren!

Bei CD4-Zellen unter 100/ μ l ist die Chorioretinitis durch *Toxoplasma gondii* die wichtigste Differentialdiagnose. Bei CD4-Zellen über 100/ μ l ist eine CMV-Retinitis fast ausgeschlossen und andere virale Infektionen (HSV, VZV) oder auch eine Neurolyues wahrscheinlicher. Mitunter werden CMV-Läsionen mit Cotton-Wool-Herden verwechselt, die bei hoher HI-Viruslast nicht selten sind. Viele kleine Herde ohne Blutungen oder Exsudate sind fast immer Cotton-Wool-Herde und so gut wie nie

eine CMV-Retinitis. Auch beidseitiger Befall ist eher die Ausnahme. Eine Vitritis abseits eines Immunrekonstitutionssyndroms ist ebenfalls selten.

CMV-Serologien (IgG fast immer positiv, IgM wechselnd) helfen diagnostisch nicht weiter. Eine CMV-PCR oder, wenn sie nicht vorhanden ist, die Bestimmung von pp65-Antigen im Blut, können dagegen wertvolle Hinweise geben: Eine CMV-Retinitis ist bei negativer PCR oder negativem pp65 unwahrscheinlich. Je höher die CMV-Virämie, desto höher ist das Risiko einer CMV-Erkrankung. Eine positive PCR erhöht das Mortalitätsrisiko 3–5-fach (Casado 1999, Nokta 2002) und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Deayton 2004, Jabs 2005, Wohl 2005). Wie bei *Toxoplasma gondii* wird auch für CMV versucht, die antigenspezifische Immunantwort besser zu charakterisieren (Jacobsen 2004). Derartige Testverfahren sind derzeit jedoch noch nicht Routine.

Therapie

Jede CMV-Therapie sollte zügig begonnen und sehr engmaschig funduskopisch überwacht werden (am Anfang einmal pro Woche, eine Fotodokumentation ist sinnvoll). Am Anfang steht eine zwei- bis dreiwöchige intensive Induktionstherapie, in der Regel mit Valganciclovir (siehe unten), bis die Läsionen vernarbt sind. HIV-Kliniker und Augenarzt sollten während dieser Induktionstherapie mindestens einmal pro Woche Kontakt halten. Auf die Induktionstherapie folgt eine dosisreduzierte Erhaltungstherapie. Alle Patienten sollten außerdem zügig, sofern noch nicht geschehen, mit ART beginnen. Die spezifische CMV-Immunantwort ist so restaurierbar (Komanduri 1998), so dass eine CMV-Virämie auch ohne spezifische Therapie nach einigen Wochen meist verschwindet (Deayton 1999, O'Sullivan 1999). Ohne Symptome würden wir eine isolierte CMV-Virämie zunächst nicht spezifisch behandeln. ART reicht in diesen Fällen meistens. Bei einer Retinitis ist das anders, da die Immunrekonstitution mehrere Monate auf sich warten lassen kann. Nur eine positive IgM-Serologie (ohne weitere Diagnostik oder Klinik) zu behandeln, ist nicht nur teuer, sondern meistens auch ein unnötiges Risiko.

Systemische Therapie

Mittel der Wahl ist Valganciclovir, eine oral gut resorbierbare Prodrug von Ganciclovir. In einer randomisierten Studie war es genauso effektiv wie intravenöses Ganciclovir, allerdings auch genauso myelotoxisch (Martin 2002). Regelmäßige Blutbildkontrollen sind daher wichtig. Ganciclovir-Resistenzen sind bis heute selten (Martin 2007).

Bei akut visus-bedrohenden Läsionen favorisieren viele Experten allerdings auch heute noch die intravenöse Therapie. Dabei kommt neben Ganciclovir intravenös auch Foscarnet in Frage, das auch zum Einsatz kommen sollte, wenn Valganciclovir nicht vertragen wird oder doch Ganciclovir-Resistenzen vorliegen. Foscarnet ist allerdings nephrotoxisch und kann sehr schmerzhaftes Penisulzera verursachen. Eine intensive Hydratation ist notwendig. Für das gelegentlich noch eingesetzte Cidofovir gibt es keine vergleichenden Studien. Der Vorteil der langen Halbwertszeit (Gabe einmal pro Woche möglich) wird durch die erhebliche Nephrotoxizität aufgehoben (Plosker 1999). Wir sahen trotz Beachtung eines genauen Infusionsschemas (siehe *Medikamenten-Teil*) bei jedem zweiten Patienten Kreatinin-Anstiege.

Neue Medikamente sind derzeit kaum in Sicht. Maribavir, die am weitesten entwickelte Substanz mit Wirkung auf Ganciclovir-resistente Viren, scheiterte unlängst in Phase III (Snydman 2011). Monoklonale Antikörper (MSL-109) oder Substanzen wie Cyclopropavir oder BAY 38-4766 stehen erst am Anfang der klinischen Entwicklung (Review: Prichard 2011).

In einer Analyse dreier großer Studien hatten Patienten mit CMV-Retinitis 1990–1997 einen Überlebensvorteil durch die zusätzliche Gabe von G-CSF (Filgrastim). Vor allem bakterielle Infektionen wurden reduziert. Der Grund für den positiven Effekt blieb unklar. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die Gabe von Filgrastim jedenfalls nicht allgemein empfohlen werden (Davidson 2002).

Lokale Therapie

Verschiedene Lokalthérapien sind bei der CMV-Retinitis getestet worden (Smith 1998). Obwohl ihre Anwendung durch erfahrene Ophthalmologen selten Komplikationen verursacht (Infektionen, Blutungen), bleiben doch einige Nachteile. So schützt die intravitreale, wöchentliche Injektion von Ganciclovir bzw. Foscarnet oder die Implantation von Pellets (Vitrasert®, Wechsel alle 6–9 Monate erforderlich) nicht vor einer Infektion am kontralateralen Auge oder extraokulären Manifestationen (Martin 1999). Dies gilt auch für Fomivirsen (Vitraveno®), ein intravitreal zu injizierendes Antisense-Oligonukleotid, das auch bei multiresistenten CMV-Stämmen wirkt (Perry 1999). Lokalthérapien spielen heute, bedingt durch die Effekte von ART und Valganciclovir, kaum noch eine Rolle.

Therapie/Prophylaxe der CMV-Retinitis

(soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 2 Tbl. à 450 mg (bei akut visusbedrohenden Läsionen eher intravenöse Alternativen wählen)
Alternative	Ganciclovir	Cymeven® 2 x 5 mg/kg i.v.
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 2 x 90 mg/kg i.v.
Alternative	Ganciclovir + Foscavir	Jeweils halbe Dosierungen wie oben
Erhaltungstherapie		Absetzen ab > 100-150 CD4-Zellen/ μ l > 6 Monate
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 1 Tbl. à 450 mg
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 1 x 120 mg/kg i.v. an 5 Tagen/Woche
Alternative	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 14 Tage (plus Probenecid und Hydratation nach Plan, siehe auch Medikamententeil)
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

Prophylaxe

Primärprophylaxe: In prospektiven Studien hat bislang keine Primärprophylaxe überzeugen können. Auch eine wirksame Impfung gibt es nicht. Die wichtigste Vorbeugung bei HIV-Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l bleibt deshalb die dreimonatliche Funduskopie. Bei guter Immunrekonstitution können die Intervalle für die Augenarztbesuche durchaus ausgedehnt werden. Patienten mit schlechtem Immunstatus sollten vor ART-Beginn funduskopiert werden. Kleinere Läsionen, die sich dann im Zuge der Immunrekonstitution als sehr ausgeprägt inflammatorisch präsentieren können, werden so rechtzeitig entdeckt.

Sekundärprophylaxe: Nach etwa drei Wochen Akuttherapie, frühestens aber bei der Vernarbung der Läsionen, sollte eine dosisreduzierte Sekundärprophylaxe (Erhaltungstherapie) beginnen, am besten mit oralem Valganciclovir (Lalezari 2002). Allerdings ist Valganciclovir nicht nur teuer (zwei Tabletten pro Tag kosten monat-

lich rund 2.000 Euro), sondern auch ebenso myelotoxisch wie Ganciclovir-Infusionen. Ein Absetzen der Sekundärprophylaxe so schnell wie möglich ist daher wünschenswert und praktikabel (Macdonald 1998, Tural 1998, Jouan 2001). Es ist nach den US-Richtlinien frühestens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie und einer Immunrekonstitution auf über 100–150 CD4-Zellen/µl zu empfehlen. Wir haben Valganciclovir allerdings auch schon bei weniger CD4-Zellen/µl erfolgreich abgesetzt, sofern sowohl die HIV- als auch die CMV-PCR im Blut unter der Nachweisgrenze lagen. Eine Studie zeigte, dass das Absetzen nach 18 Monaten ART/Erhaltungstherapie schon ab 75 CD4-Zellen/µl sicher ist (Jouan 2001). Nach dem Absetzen sollten die Patienten in der ersten Zeit mindestens einmal pro Monat ophthalmologisch kontrolliert werden.

Die früher via Port, Pumpen und Pflegedienst lebenslangen täglichen Infusionen mit Ganciclovir oder Foscarnet sind damit zum Glück Geschichte. Sollten unter oralem Valganciclovir Rezidive auftreten, würden wir eine Re-Induktion und Erhaltungstherapie mit Foscarnet, evtl. auch mit Cidofovir empfehlen.

Literatur

- Appay V, Fastenackels S, Katlama C, et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011, 25:1813-22.
- Casado JL, Arribasbalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999, 13:1497-1502.
- Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65.
- Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS* 1999, 13:1203-6.
- Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving HAART. *Lancet* 2004, 363:2116-21.
- Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol* 2003, 87:853-5.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993, 119:924-35.
- Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011, 203:1474-83.
- Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2005, 192:640-9.
- Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis* 2006, 193:1728-37.
- Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+/interferon- gamma+ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2004, 189:1362-73.
- Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, et al. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2000, 30:231-3.
- Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2001, 15: 23-31.
- Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. *HIV Med* 2000, 1:123-4.
- Komanduri KV, Viswanathan MH, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and HAART in individuals infected with HIV-1. *Nature Med* 1998, 8:953-6.
- Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30:392-400.
- Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of CMV retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4+ T cells in response to HAART. *J Infect Dis* 1998, 177:1182-7.
- Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Jabs DA. Change over time in incidence of ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1001-8.
- Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999, 340: 1063-70.
- Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002, 346:1119-26.
- No authors listed. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the ACTG. *Am J Ophthalmol* 1997,124:141-57.

- Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease. *J Infect Dis* 2002, 185:1717-22.
- O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, et al. Decrease of cytomegalovirus replication in HIV infected-patients after treatment with HAART. *J Infect Dis* 1999, 180:847-9.
- Parrinello CM, Sinclair E, Landay AL, et al. Cytomegalovirus IgG antibody is associated with subclinical carotid artery disease among HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]
- Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999, 57:375-80.
- Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs* 1999, 58:325-45.
- Prichard MN, Kern ER. The search for new therapies for human cytomegalovirus infections.
- Sacre K, Hunt PW, Hsue PY, et al. A role for CMV-specific CD4+CX3CR1+ T cells and CMV-induced T cell immunopathology in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
- Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, et al. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection* 2005, 33:345-9.
- Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother* 1998, 32:248-55.
- Snydman DR. Why did maribavir fail in stem-cell transplants? *Lancet Infect Dis* 2011, 11:255-7.
- Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006, 113:1441-5.
- Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006, 113:1432-40.
- Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 1998, 177:1080-3.
- Virus Res* 2011, 157:212-21.
- Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. *Arch Intern Med* 1998, 158:957-69.
- Wohl DA, Zeng D, Stewart P, et al. cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *JAIDS* 2005, 38:538-544.

Candidosen

Candidosen sind Infektionen mit hefebildenden Pilzen. Von den bislang bekannten 150 *Candida*-Spezies machen nur etwa 20 krank. Der mit Abstand häufigste Stamm ist *C. albicans*. Stämme wie *C. tropicalis*, *C. glabrata* und *C. krusei* sind selten, sprechen aber teilweise auf Azole schlechter an. Entgegen landläufiger Meinung sind Azol-Resistenzen bei *Albicans*-Stämmen bislang selten (Sanglard 2002).

Eine Candidose ist ein wichtiger Indikator einer Immunschwäche und tritt oft im Gefolge anderer OI auf – gerade bei Fieber, das nicht zu den klassischen Symptomen gehört, sollte man sehr wachsam sein. Candidosen sollten auch bei gutem Immunstatus Anlass sein, den Beginn einer ART zu erwägen. Die Soor-Ösophagitis ist AIDS-definierend. Bei gutem Immunstatus ist zu bedenken, dass es auch andere Gründe für einen Soor gibt – Alkoholismus und Steroidtherapie sind nur zwei von vielen. Neben der Candidose des Oropharynx und des Ösophagus sind bei Frauen Vaginitiden (die allerdings auch durchaus bei gesunden vorkommen) ein häufiges Problem. Candidämien kommen dagegen bei HIV-Infizierten, auch bei massiver Immunschwäche, nur selten vor.

Klinik

Meist ist der Oropharynx betroffen. Geschmacksstörungen, bisweilen ein Brennen, dazu weißliche, abstreifbare Belege auf Wangenschleimhaut, Rachenring und Zunge erlauben die Blickdiagnose. Die Zunge alleine ist eher selten betroffen. Gelegentlich besteht eine atrophische Candidose mit nur geröteter Schleimhaut.

Die Soor-Ösophagitis tritt meistens mit oropharyngealer Beteiligung, in etwa 30 % aber auch ohne Mundsoor auf. Ein unauffälliger Rachen schließt die Ösophagitis also nicht unbedingt aus. Sie macht sich oft durch Dysphagien („das Essen rutscht nicht runter“) und retrosternale Schmerzen bemerkbar. Gelegentlich geben die Patienten auch Übelkeit an, Erbrechen tritt dagegen nur selten auf.

Diagnostik

Im Rachenraum genügt die Blickdiagnose. Ein Abstrich ist meist nicht erforderlich, die Bestimmung von Antikörpern oder Antigenen im Serum fast immer überflüssig. Auch die Typisierung mit Kultur oder gar eine Resistenzbestimmung (cave Labor-Unsicherheiten!) verursachen nur unnötige Kosten und machen erst Sinn, wenn ein Therapieversuch mit jeweils Fluconazol und Itraconazol fehlgeschlagen ist.

Die orale Candidose ist nicht mit einer oralen Haarleukoplakie (OHL) zu verwechseln. Diese weißlichen, haarigen Beläge an den seitlichen Zungenrändern sind im Gegensatz zur Candidose nicht abstreifbar. Die OHL wird nicht durch Mykosen, sondern durch EBV induziert und ist, wenn auch harmlos und selbst nicht therapiebedürftig, eine wichtige Marker-Erkrankung für HIV.

Auch die Soor-Ösophagitis kann meist klinisch diagnostiziert werden. Dysphagie, retrosternale Schmerzen und ein Mundsoor machen sie sehr wahrscheinlich. Eine empirische Fluconazol-Therapie spart Kosten (Wilcox 1996). Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wird erst notwendig, wenn die Beschwerden unter Fluconazol persistieren. Um in diesen Fällen eine Fluconazol-refraktäre Soor-Ösophagitis von einer Herpes- oder CMV-Ösophagitis abzugrenzen, sollten dann immer Proben entnommen werden.

Therapie

Bei noch gutem Immunstatus und einer ersten Episode kann man es zunächst topisch mit Suspensionen oder Lutschtabletten (Nystatin, Amphomoronal) versuchen. Diese sind jedoch meist nicht besonders angenehm, eine systemische Therapie ist zudem effektiver und schützt länger vor Rezidiven (Pons 1997).

Fluconazol ist Mittel der Wahl, beim Mundsoor reicht eine einwöchige orale Therapie (Sangeorzan 1994), evtl. sogar die Einmalgabe von 750 mg (Hamza 2008). Wenn der Soor dann persistiert, sollte ein Abstrich gemacht und die Fluconazol-Dosis in einem zweiten Versuch auf bis zu 800 mg erhöht werden. Bei einer Soor-Ösophagitis sollte gleich 14 Tage behandelt werden. Erst bei erneutem Fehlversuch und bei Nachweis von Non-Albicans-Stämmen sollte man Itraconazol versuchen, das in rund zwei Drittel der Fälle noch wirkt (Saag 1999). Itraconazol-Suspension ist so gut wirksam wie Fluconazol (Graybill 1998), allerdings durch unzuverlässige Plasmaspiegel und zahlreiche Interaktionen belastet. Itraconazol wird deshalb von uns nicht primär eingesetzt. In den letzten Jahren wurden viele neue Antimykotika entwickelt. Sie sollten jedoch nur bei offensichtlicher Fluconazol-Resistenz eingesetzt werden. Es gibt keinen Beweis für die Überlegenheit eines speziellen Antimykotikums (Pienaar 2006). Voriconazol dürfte in etwa so effektiv sein wie Fluconazol, wird jedoch möglicherweise nicht so gut vertragen (Ruhnke 1997, Ally 2001). Auch Posaconazol ist in etwa so effektiv wie Fluconazol (Vazquez 2006). Diese neuen Azole kommen wie auch Amphotericin B vor allem für multi-azolresistente Mykosen in Betracht.

Eine neue Alternative sind schleimhautadhäsive Miconazol-Tabletten (Loramyc®), die kürzlich auch in Deutschland zugelassen wurden (Lalla 2011). Auch bei HIV-Patienten mit oraler Candidiasis scheinen die Daten gut zu sein, allerdings gibt es keine Studie zum Vergleich mit Fluconazol (Vazquez 2010).

Auch die neue antimykotische Klasse der Echinocandine ist gegen die meisten Candida-Stämme wirksam. Substanzen wie Caspofungin, Micafungin oder Anidulafungin haben sich als effektiv erwiesen (Keating 2001, Villanueva 2001, Arathoon 2002, de Wet 2004, Reboli 2007). Echinocandine, die nur intravenös gegeben werden können, waren in randomisierten Studien bei Soor-Ösophagitiden oder invasiven Candidosen so wirksam und verträglich wie Fluconazol (Villanueva 2001, de Wet 2004, Reboli 2007). Angesichts der umständlichen Applikation ist ihr Einsatz jedoch auf Azol-resistente Stämme beschränkt.

Bei Vorliegen einer Mykose, spätestens aber bei Resistenzproblemen, sollte eine ART begonnen werden, da bei ausreichender Immunrekonstitution in der Regel auch multiresistente Stämme verschwinden (Ruhnke 2000).

Therapie/Prophylaxe der Candidosen (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 5–10 Tage
In leichten Fällen	Topisch	z.B. Ampho-Moronal® Lutschtabletten 4 x 1 oder Nystaderm® Suspension 4 x 1 ml (4 x 1 Pip)
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 100 mg bei oraler Candidose Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 200 mg bei Soor-Ösophagitis (jeweils am ersten Tag doppelte Dosis)
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 1–2 Kps. à 100 mg oder Sempera liquid® 2 x 10–20 ml (1 ml = 10 mg)
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Prophylaxe

Ein Überlebensvorteil konnte bislang für keine Candida-Prophylaxe gezeigt werden (McKinsey 1999, Rex 2000, Goldman 2005). In der größten randomisierten Studie reduzierte eine Dauer-Prophylaxe allerdings sowohl Mundsoor-Episoden als auch invasive Candidosen (Goldman 2005). Die Hypothese, wonach durch eine Dauertherapie resistente Non-Albicans-Stämme selektiert werden (Vazquez 2001), wurde übrigens in dieser Studie nicht bestätigt. Azolresistente Candidosen waren jedenfalls im Dauertherapie-Arm nicht häufiger. Aber: Jedem immunsupprimierten Patienten sollte bei jeder Vorstellung in den Mund geguckt werden!

Der Patient sollte angehalten werden, seine Zahnbürste oft zu wechseln und etwaige Zahnprothesen sorgfältig zu reinigen. Auch desinfizierende Mundspüllösungen mit Chlorhexidine 0,12% 1–2 x tgl. können sinnvoll sein.

Literatur

- Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1447-54.
- Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:451-7.
- de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39:842-9.
- Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998, 104:33-9.
- Hamza OJ, Matee MI, Brüggemann RJ, et al. Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1270-6.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001, 61:1121-9; discussion 1130-1.
- Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, 9:13-7.
- McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56.
- Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD003940. Review.
- Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997, 24:1204-7.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000, 30:662-78.
- Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant *Candida albicans* strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. *Clin Microbiol Infect* 2000, 6:220-3.
- Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with HIV infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:575-7.
- Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:1413-7.
- Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med* 1994, 97:339-46.
- Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002, 2:73-85.
- Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1069-75.
- Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006, 42:1179-86.
- Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMILES). *HIV Clin Trials* 2010, 11:186-96.
- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1529-35.
- Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000, 38:2369-73.
- Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996, 110:1803-9.

Tuberkulose

CHRISTIAN HERZMANN, CHRISTOPH LANGE

Epidemiologie und Surveillance

Inzidenz und Prävalenz: Gut 10 % Prozent aller Tuberkuloseerkrankungen weltweit treten bei Menschen mit einer HIV-Infektion auf, das entsprach 2010 circa 1,1 Millionen Krankheitsfällen (WHO 2011). In einigen afrikanischen Ländern sind 80 % der TB-Patienten HIV-positiv (UNAIDS 2010). Die TB ist damit global die bedeutendste opportunistische Erkrankung bei HIV-Infizierten (Gupta 2011).

Die TB-Inzidenz geht in Deutschland seit Jahren zurück (WHO 2011), sie lag 2010 bei 4,8/100.000 (Österreich 5,0; Schweiz 7,6). In Osteuropa sind die TB-Fallzahlen deutlich höher und teilweise steigend. In Moldawien bestand 2010 eine 38-fach höhere, in Russland und Ukraine eine 21-fach höhere Inzidenz als in Deutschland. Die Prävalenz ist eng mit der HIV-Epidemie verbunden (Abbildung 1) (Corbett 2003). Allerdings kann in Hochprävalenzländern durch eine frühe ART und funktionierende HIV-Behandlungsprogramme die Inzidenz der HIV-assoziierten TB deutlich reduziert werden (Nahid 2006, Severe 2010, Williams 2010).

Beunruhigend ist, dass HIV auch die Verbreitung multiresistenter Stämme fördert (Dubrovina 2008), die eine Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin aufweisen (multi-drug resistant, MDR-TB). Die weitaus meisten MDR-TB-Fälle treten in Russland, China und Indien auf (WHO 2011). Nachdem 2008 die weltweit gemeldeten MDR-TB-Fälle gering rückläufig waren, haben sich Hoffnungen auf eine Eindämmung der Epidemie nicht bestätigt. Die WHO registrierte zwischen 2007 und 2010 insgesamt 30.000, 29.000, 48.000 und zuletzt 53.000 Neuerkrankungen (WHO 2011).

Aufgrund ungenügender Meldesysteme in ärmeren Ländern basieren diese Zahlen zu großen Teilen auf Hochrechnungen. In Deutschland besteht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine namentliche Meldepflicht innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung. In Österreich müssen nach dem Tuberkulosegesetz Tod oder

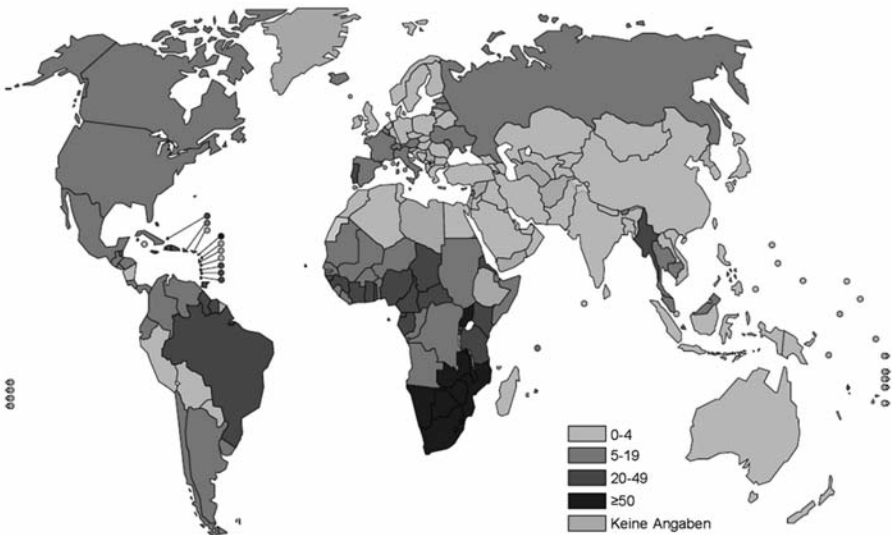


Abbildung 1: HIV-Prävalenz (%) bei neu diagnostizierten Tuberkulosefällen (WHO 2011)



Abbildung 2: Anteil (%) der HIV-Infizierten aller Tuberkulosefälle in Europa 2009 (ECDC 2011)

Erkrankung innerhalb von drei Tagen gemeldet werden, nur Infektionen mit *M. bovis* müssen innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Das Epidemiegesetz (EpG) und die Melde-Verordnung regelt die Meldepflicht in der Schweiz, die innerhalb einer Woche zu erfüllen ist.

In Deutschland wurden 2010 nur 97 Tuberkulosefälle bei HIV-Infizierten gemeldet (Österreich: 21; Schweiz 36) (WHO 2011).

Interaktionen von HIV und Tuberkulose

Während Infektionen mit anderen opportunistischen Erregern einschließlich der nicht-tuberkulösen Mykobakterien meist bei fortgeschrittener HIV-Infektion auftreten, kann sich eine Tuberkulose unabhängig von der CD4-Zellzahl manifestieren (Ackah 1995). Die meisten pulmonalen Tuberkulosen treten bei Patienten mit >200 CD4-Zellen/ μ l auf, das Risiko steigt jedoch mit fortschreitendem Immundefekt (Van Rie 2010). Welche Faktoren zum Ausbruch einer latenten Tuberkulose führen, ist bislang nicht geklärt.

HIV und Tuberkulose fördern sich gegenseitig (Diedrich 2011). Eine HIV-Infektion erhöht das Risiko einer TB-Reaktivierung um mehr als das 50-fache. Allerdings sind die meisten Tuberkulosen bei HIV-Patienten auf frische Infektionen zurückzuführen, was die Bedeutung von Infektionsschutzmaßnahmen unterstreicht (Sonnenberg 2001, Houben 2011). In Ländern mit niedriger HIV-Prävalenz ist das TB-Risiko für HIV-Infizierte mehr als 35-fach höher als für HIV-negative; bei hoher Prävalenz ist es immer noch über 20-fach erhöht (Getahun 2010). In TB-Hochinzidenzländern kann sich das TB-Risiko in bereits im ersten Jahr nach HIV-Serokonversion verdoppeln (Sonnenberg 2005).

Die TB ist nach einer aktuellen Metaanalyse die Haupttodesursache von HIV-Patienten in ärmeren Ländern (Gupta 2011). Auch bei verfügbarer Therapie bleibt die Mortalität erhöht. In den USA lag 2006 die Gesamtmortalität unter TB-Therapie bei 9 %, bei gleichzeitiger HIV-Infektion jedoch bei 20 % (CDC 2010). Die TB

beschleunigt auch die Progression der Immundefizienz, und selbst nach erfolgreicher TB-Therapie im frühen Stadium der HIV-Infektion bleiben Morbidität und Mortalität im Vergleich zu HIV-Patienten ohne TB deutlich erhöht (Whalen 2000, Toossi 2003, Glynn 2010). Koinfizierte zeigen zudem einen deutlich langsameren Anstieg der CD4-Zellen nach ART-Beginn (Cingolani 2011).

Klinik

In frühen Stadien der HIV-Infektion manifestieren sich meist klassische pulmonale Verlaufsformen mit den Symptomen Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Insgesamt sind jedoch extrapulmonale Verlaufsformen häufiger (40–80 %) als bei HIV-negativen Personen (ca. 10–20 %) (Chaisson 1987).

Pulmonale TB

Analog zu HIV-seronegativen Patienten finden sich bei HIV-Patienten mit >200 CD4-Zellen/ μ l meist infiltrative, Oberlappen-betonte Herde mit Hohlrumbaildungen. Im Sputum sind häufig säurefeste Stäbchen nachweisbar. Mit fortschreitender Immundefizienz treten vermehrt atypische Verlaufsformen auf wie tuberkulöse Pleuritiden oder pulmonale Formen ohne Kavernenbildung, Husten oder Hämoptysen (siehe Tafeln am Ende des Buches). Bei schwerer Immundefizienz sind die typischen Granulome histopathologisch im Gewebe nicht zu finden, da zur Granulombildung CD4-Zellen notwendig sind (Nambuya 1988). Zudem treten durch hämatogene und lymphatische Streuung auch miliare und rein extrapulmonale Verlaufsformen auf (Elliott 1993, Kingkaew 2009).

Extrapulmonale TB

Die extrapulmonale TB tritt vor allem bei CD4-Zellzahlen $<200/\mu$ l auf. Die häufigste Form ist die (meist zervikal auftretende) Lymphknoten-TB mit derben und kaum druckdolenten Lymphknoten in Begleitung mit Allgemeinsymptomen (siehe Tafeln). Abszesse und Fisteln sind häufig. Die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis ist wegen der oft unspezifischen Prodromalsymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen schwierig zu stellen. Mit meningealen Symptomen treten gleichzeitig subfebrile Temperaturen auf. Da in der Regel die basalen Hirnhäute betroffen sind, kann es zu Ausfällen der Hirnnerven kommen, vor allem des N. oculomotorius und des N. abducens. Es können Mono-, Hemi- oder Paraparesen und epileptische Anfälle vorkommen.

Bei fiebernden Patienten mit abdominalen Schmerzen und Aszites muss eine Peritonealtuberkulose differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Bei einer Miliartuberkulose sieht man im Röntgenthorax eine an Hirsekörner (*Milium effusum* = Hirse) erinnernde noduläre Zeichnungsvermehrung (siehe Tafeln). Die miliare TB ist radiologisch nicht von einer pulmonalen Kryptokokkose (selten in Deutschland) zu unterscheiden. Oft sind radiologische Veränderungen auch an den Meningen, der Leber und der Milz darstellbar. Auch eine Nebenniereninsuffizienz kommt vor, die mittels Synacthen®-Test abgeklärt werden sollte.

Weitere Formen der extrapulmonalen Tuberkulose sind: Perikarditis, osteoartikuläre TB, urogenitale TB oder Haut TB. Praktisch jedes Organ kann betroffen sein.

Diagnose der aktiven Tuberkulose

Die WHO empfiehlt bei HIV-Infizierten in TB-Hochinzidenzländern das „3I's“-Schema, um die Epidemie einzudämmen: die intensivierete aktive Suche nach TB-Patienten bei vorliegender HIV-Infektion, Infektionsschutz bei offener Tuberkulose und Isoniazid-Prophylaxe (Kranzer 2010, WHO 2011). Die intensivierete Fallsuche

basiert auf einer Metaanalyse zur Sensitivität und Spezifität eines Screening-Algorithmus, der die Schlüsselsymptome Husten, Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß einbezieht (Getahun 2011).

Bei Verdacht auf eine aktive TB unterscheidet sich die Stufendiagnostik bei HIV-Patienten nicht vom üblichen Vorgehen (Lange 2004). Die Diagnose wird klinisch, mikrobiologisch, immunologisch und radiologisch gestellt. Differentialdiagnostisch ist die TB, also die Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. microti* oder *M. pinnipedii* – MTB), insbesondere von nicht-tuberkulösen Mykobakteriosen, Lymphomen, malignen Erkrankungen, einer Kryptokokkose und der Sarkoidose abzugrenzen.

Radiologie: Die radiologischen Veränderungen können sehr variieren, andere pneumologische Krankheitsbilder imitieren oder ganz fehlen. Je schwerer der Immundefekt, desto weniger pathologische Veränderungen finden sich im konventionellen Röntgenthorax (Chamie 2010). In einer ugandischen Studie hatten TB-Patienten mit <50 CD4-Zellen/µl in über 50 % ein unauffälliges Röntgenbild, bei >500 CD4-Zellen/µl jedoch nur in 2 %. Klassische Befunde sind unscharf abgegrenzte Lungeninfiltrationen mit kavernenösen Einschmelzungen vor allem in den Oberlappen, bilaterale Infiltrate, Kalzifikationen durch abgeheilte Läsionen, alte narbig-fibrotische Veränderungen mit streifigen Indurationen und zirrhotische Kranialraffung der Hili; bei Miliartuberkulose ferner feinfleckige, disseminierte (miliare) Infiltrate. Bei fortgeschrittenem Immundefekt kann frühzeitig ein Pleuraerguss auch ohne pulmonale Infiltrate auftreten, aus dem sich häufiger MTB isolieren lässt als beim HIV-Negativen. Wir empfehlen bei allen unsicheren Befunden ein CT-Thorax vor Beginn einer Therapie. Ein Röntgenthorax sollte auch bei Verdacht auf extrapulmonale TB angefertigt werden, da häufig gleichzeitig eine Lungen-TB besteht. Ergänzend sollte sonographisch nach intraabdominalen Abszessen, Darmwandverdickungen und Aszites gesucht werden.

Sputumuntersuchung: Bei klinischem Verdacht auf eine pulmonale TB werden wenigstens drei morgendliche Sputumproben von verschiedenen Tagen untersucht. Ist es dem Patienten nicht möglich, Sputum zu produzieren, kann man mittels Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (1,5–7 %) die Sputumproduktion provozieren, was laut einer Metaanalyse in 74 % (je nach Studie 34–95 %) der kulturpositiven Fälle zur Diagnose führt (Gonzalez-Angulo 2011). Die Proben werden nach Ziehl-Neelsen (ZN)-Färbung mikroskopisch auf säurefeste Stäbchen untersucht, idealerweise mit Fluoreszenzmikroskopie (Cattamanchi 2009). Bei etwa 50 % der Patienten mit kulturellem Nachweis von MTB im Sputum oder Bronchialsekret sind auch wiederholte Sputumproben mikroskopische unauffällig – für den Nachweis müssen mindestens 5.000–10.000 Mykobakterien/ml vorhanden sein. Bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung sind positive Sputumproben noch unwahrscheinlicher (Chamie 2010). Auch die Spezifität der Mikroskopie ist gering; eine Abgrenzung zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM), Nocardien und Rhodokokken (selten) ist nicht möglich.

Bronchoskopie: Bei unauffälliger Mikroskopie ist in der Regel eine Lungenspiegelung indiziert. Die Untersuchung von Magensaft ist bei verfügbarer Bronchoskopie nicht indiziert. Bronchoskopisch gewonnenes Sekret ist zwar induziertem Sputum zur Diagnose einer TB bei HIV-infizierten Personen nicht überlegen, bei mikroskopisch-negativen Befunden ist die Bronchoskopie aber zur Differentialdiagnose unerlässlich (Conde 2000, Narayanswami 2003). Außerdem kann die histologische Bewertung von transbronchialen Biopsien dazu beitragen, die Diagnose einer TB durch den Nachweis von verkäsenden Granulomen/Riesenzellen oder säurefester Stäbchen zu erhärten. Am Tag nach der Bronchoskopie sollte erneut Sputum untersucht werden, da diese Proben häufiger säurefeste Stäbchen zeigen als die BAL (Sensitivität: BAL 57 %,

post-BAL-Sputum 77 %, Kombination beider Methoden 84 %) (Malekmohammad 2012).
 Extrapulmonale Diagnostik: Für die Diagnose einer extrapulmonalen TB sollten je nach Lokalisation biologische Proben gewonnen werden, z. B. Heparinblut, Urin (drei morgendliche Proben), Liquor, Pleura-, Peritoneal- und Perikardflüssigkeiten. Auch Biopsien von Lymphknoten, Pleura, Peritoneum, Synovia, Perikard etc. kommen in Frage. Biopsien sollten nicht in Formalin oder Paraffin, sondern NaCl 0,9 % für die Kultur und in HOPE (Hepes-glutamic acid buffer mediated organic solvent protection effect) für die PCR fixiert werden (Olert 2001).

Mikrobiologische Kultur: Der Goldstandard ist der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis complex* in Flüssigmedien (ca. 2–4 Wochen) oder Festmedien (ca. 3–5 Wochen). Bei unauffälliger Mikroskopie wird eine Probe erst nach 6–8 Wochen als kulturell negativ gewertet. NTM wachsen oft sehr viel schneller und werden in spezialisierten Laboratorien in der Regel innerhalb von 2 Wochen diagnostiziert. Ein Resistenztest ist bei kulturellem Nachweis von MTB immer erforderlich.

Nukleinsäureamplifikation: Es gibt Testsysteme, mit deren Hilfe Mykobakterien-Nukleinsäure innerhalb kurzer Zeit identifiziert werden können (z.B. PCR). Mit der PCR kann MTB in Sputumproben, die mikroskopisch säurefeste Stäbchen enthalten, mit einer Sensitivität von über 95 % nachgewiesen werden. In mikroskopisch negativen Proben sinkt die Sensitivität der PCR aber auf 40–77 % (Barnes 1997). Die PCR eignet sich vor allem zur raschen Differenzierung gegenüber NTM. Mit modernen Verfahren (z.B. Xpert MTB/RIF) lassen sich auch Resistenzmutationen innerhalb weniger Stunden nachweisen (Boehme 2010). Bei der extrapulmonalen TB wie z. B. bei der TB-Meningitis, bei der eine schnelle Diagnose notwendig ist, aber auch bei der lymphatischen, pleuralen, abdominalen oder urogenitalen TB ist die PCR eine sinnvolle Ergänzung. Sie sollte vor allem bei der TB-Meningitis Teil der Erstdiagnostik sein und kann durch den unten beschriebenen Elispot (T-Spot.TB) ergänzt werden (Patel 2010). Da falsch-negative und selten auch falsch-positive Befunde vorkommen, ist das PCR-Ergebnis kritisch zu interpretieren.

Immundiagnostik: Der früher übliche Tuberkulin-Hauttest (THT) ist inzwischen meist durch sogenannte IGRAs (Interferon- γ release assays) ersetzt worden. Zur Diagnose einer aktiven Erkrankung sind THT und IGRAs nicht geeignet (Cattamanchi 2010, Metcalfe 2011). Ein positives Testergebnis zeigt jedoch eine latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) an (siehe unten).

Therapie

Medikation: HIV-Koinfizierte können meist wie HIV-negative Patienten mit einer sechsmonatigen TB-Standardtherapie behandelt werden (Burman 2001). Die Lymphknoten-TB erforderte jedoch in einer retrospektiven Studie eine deutlich längere Therapie von mehr als 9 Monaten (Lanoix 2012). Bei einer Tuberkulose des zentralen Nervensystems empfehlen die Britischen Leitlinien eine 9-monatige Therapie (Pozniak 2011). Auch wenn anfangs keine Standardtherapie verwendet wurde, sollte immer mindestens 9 Monate behandelt werden.

Die Medikamente für die Standardtherapie sind Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid und Streptomycin. Isoniazid und Rifampicin sind am potentesten. Streptomycin kann nur intramuskulär oder intravenös verabreicht werden und wird daher nur bei Kontraindikationen gegen die vier anderen Medikamente, bei Resistenzen oder bei Unverträglichkeiten verwendet.

Um Resistenzen zu vermeiden, sollte eine aktive TB initial immer mit einer Vierfachkombination behandelt werden. Standard ist die zunächst zweimonatige Gabe von Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid, gefolgt von mindestens vier

Monaten Rifampicin und Isoniazid. Um einer peripheren Polyneuropathie vorzubeugen, muss Isoniazid mit Vitamin B6 (Pyridoxin) kombiniert werden (in fixer Kombination erhältlich). Mit Kombinationspräparaten wie Rifampicin/Isoniazid (Rifinah®) bzw. Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid (Rifater®) lassen sich Tabletten sparen. Die tägliche Gabe ist wichtig; eine intermittierende Therapie erhöht die Rate an Therapieversagen (Pozniak 2011).

Monitoring: Unter antituberkulöser Therapie sollten Blutbild, Leberwerte und Kreatinin anfangs wöchentlich, später in zwei- bis vierwöchentlichen Abständen kontrolliert werden. Die Dauer der Infektiosität nach begonnener antituberkulöser Therapie hängt vom Ausmaß der pulmonalen Herde ab. Auch unter Therapie muss das Sputum regelmäßig (anfangs wöchentlich) untersucht werden. Wenn mikroskopisch wiederholt keine säurefesten Stäbchen mehr nachweisbar sind, ist die Ansteckungsgefahr gering. Meist lassen sich aber noch einige Wochen nach der mikroskopischen Sputumnegativierung Tuberkulosebakterien aus dem Sputum anzüchten. Die Dauer bis zur Sputumnegativierung bzw. Kulturnegativierung unterscheidet sich bei HIV-Patienten nicht von der bei negativen Patienten (Senkoro 2010). Bei Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum sollte der Patient in jedem Fall stationär behandelt und isoliert werden, möglichst in speziellen Infektionsstationen mit Unterdruckräumen. Die Isolation sollte so lange aufrechterhalten werden, bis wiederholt (an drei verschiedenen Tagen) ZN-negative Sputen vorhanden sind (oder bis zum Nachweis anderer säurefester Erreger). Patienten mit MDR-TB werden in unserer Klinik bis zur kulturellen Sputumnegativierung stationär behandelt. Verbindliche Richtlinien für die Dauer der Isolation existieren aber nicht.

Auch nach Negativierung der Kulturen sind monatliche Sputumuntersuchungen bis zum Ende der Therapie ratsam. Rezidive treten vor allem bei fehlender Compliance, zu kurzer Therapiedauer oder Resistenzen auf (Korenromp 2003). Individuell kann daher eine Verlängerung der Therapie auf neun oder mehr Monate notwendig sein, und zwar vor allem, wenn die Sputumkulturen nach zwei Monaten Therapie noch positiv sind. Rezidive nach erfolgreicher Therapie treten bei HIV-Patienten häufiger auf (Sonnenberg 2001). Eine kanadische Metaanalyse beschrieb eine höhere Rückfallquote, wenn Rifampicin bzw. Rifabutin nicht mindestens 8 Monate gegeben wurden (Khan 2010). Dies sollte in weiteren Studien validiert werden.

Nebenwirkungen: Unerwünschte Wirkungen sind ein häufiges Problem der antituberkulösen Therapie (Tabelle 1). Überdies treten schwere (Grad III/IV) Nebenwirkungen bei HIV-Patienten deutlich häufiger auf als bei HIV-negativen Patienten (in einer Studie 40 % versus 26 %), allerdings wird die Therapie nicht häufiger abgebrochen (Breen 2006). Vor und während der Behandlung mit Ethambutol ist die Kontrolle des Farbsehens mit standardisierten Farbtafeln erforderlich. Unter Streptomycin sind audiometrische Kontrollen notwendig.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz müssen die Dosen von Ethambutol und Pyrazinamid angepasst werden. Bei Lebererkrankungen oder einer medikamentös induzierten Hepatitis ist zu beachten, dass Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid Leberschäden hervorrufen können, die bei HIV-Patienten vor allem in den ersten 2 Wochen zu erwarten sind (Singanayagam 2011). Alternativ ist eine Therapie mit Ethambutol, Streptomycin und Reservemedikamenten wie Moxifloxazin, Cycloserin und ggf. Linezolid möglich. Eine solche Therapie, die sich nicht von der MDR-TB unterscheidet, sollte in einem erfahrenen Zentrum eingeleitet werden.

Arthralgien treten unter Rifampicin, Rifabutin und am häufigsten unter Pyrazinamid auf. Letzteres führt auch regelmäßig zu einer Erhöhung der Serumharnsäure, weshalb bei Arthralgien eine zusätzliche Therapie mit Allopurinol und ggf. mit nichtsteroidalen Antiphlogistika indiziert ist.

Tabelle 1: Antituberkulöse Medikamente

Medikament	Dosierung Tagesdosis	Unerwünschte Wirkungen	Interaktionen / Bemerkungen
Rifampicin (RMP) Eremfat®, Rifa® Rifater®	10 mg / kg also: > 50 kg: 600 mg < 50 kg: 450 mg (max. 600 mg/d)	Leberwerterhöhung, cholestatischer Ikterus, toxische Hepatitis, Allergien, Fieber, GI-Beschwerden, Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Thrombozytopenie	Zahlreiche Interaktionen, Reduzierte Wirksamkeit oraler Kontrazeption, Leberwertkontrollen
Rifabutin (RB) Mycobutin®	300–450 mg/d	Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Uveitis, Myelotoxizität, Leberwerterhöhung, Arthralgien, GI-Beschwerden	Leberwertkontrollen
Isoniazid (INH) Isozid®, Isozid comp®	5 mg/kg (maximal 300 mg/d)	PNP, Hepatitis, Leberwerterhöhung, Psychosen, ZNS-Symptome, Krampfanfälle	Mit Pyridoxin kombinieren. Vermehrt PNP mit d4T und DDI. Leberwertkontrollen
Ethambutol (EMB) Myambutol®	40–55 kg: 800 mg/d 56–75 kg: 1,2 g/d 76–90 kg: 1,6 g/d	Neuritis nervi optici, Hyperurikämie, periphere Neuropathie (selten)	Augenarzt-Kontrollen! Kontraindiziert bei Optikusläsionen, Antazida vermindern Resorption
Pyrazinamid (PZA) Pyrafat®	ca. 30 mg/kg	Hyperurikämie, Arthralgien, Hepatitis, Leberwerterhöhung, gastrointestinale Symptome	evtl. bei Hyperurikämie Gabe von Allopurinol, Leberwertkontrollen
Streptomycin (SM) Streptomycin® i.v./i.m.	0,75–1 g Kumulative Maximaldosis 50 g > 50 kg: 1 g	Ototoxizität, Störung des N. vestibularis, Nephrotoxizität, Allergien, Schwindel, veränderungen	Audiometrie, Kumulativdosis beachten! Kontrolle der Nierenwerte. Bei Schwangerschaft kontraindiziert
Amikacin i.v./i.m.	1 g Kumulative Maximaldosis 50 g	Hör- und Vestibularischäden	Audiometrie, Kontrolle der Nierenwerte. Bei Schwangerschaft kontraindiziert
Capreomycin Capastat®	15–30 mg/kg (maximal 1 g) Kumulative Maximaldosis 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0,75 g	Nephrotoxizität, Pseudo-Schwartz-Bartter-Syndrom, Ototoxizität	Audiometrie, Kumulativdosis beachten, Kontrolle der Nierenwerte. Bei Schwangerschaft kontraindiziert
Prothionamid (PTH) Peteha®	0,75–1 g	ZNS-Symptome, Leberschäden, gastrointestinale Beschwerden	Dosis einschleichen; Leberwertkontrollen

Tabelle 1: Antituberkulöse Medikamente (Fortsetzung)

Medikament	Dosierung Tagesdosis	Unerwünschte Wirkungen	Interaktionen / Bemerkungen
Moxifloxacin Actimax®, Avalox®	1 x 400 mg	GI-Beschwerden, Halluzinationen, Schwindel, Kopfschmerzen	
Levofloxacin Tavanic®	500–1000 mg	GI-Beschwerden, ZNS-Störungen, Achillessehnenruptur (selten)	Für Kinder nicht zugelassen, bei Erwachsenen Moxifloxacin bevorzugen
Ciprofloxacin (CFL) Ciprobay®	2 x 500 mg oder 1 x 750 mg	GI-Beschwerden, ZNS-Störungen, Achillessehnenruptur (selten)	Für Kinder nicht zugelassen, bei Erwachsenen Moxifloxacin bevorzugen
Cycloserin	10–15 mg/kg (maximal 1000 mg)	ZNS-Störungen, Angststörungen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen	Verstärkt ZNS-NW von INH und PTH, meist in den ersten 2 Wochen. Kontraindiziert bei Epilepsie
Linezolid Zyvoxid®	1 x 600 mg	Anämie, Thrombozytopenie, ZNS-Störungen, Polyneuropathie (PNP)	Keine randomisierten Studien, häufige unerwünschte Arzneimittelreaktionen (v.a. Anämie, PNP), sehr teuer
Bedaquilin TMC-207	400 mg täglich über 2 Wochen, dann 200 mg 3x/Woche	Übelkeit	Nur über compassionate use verfügbar Interaktionen mit EFV gering. Kombination mit LPV möglich

GI-Beschwerden = Gastrointestinale Beschwerden, PNP = Periphere Polyneuropathie

Tabelle 2: Wiederbeginn einer antituberkulösen Therapie nach unerwünschten Wirkungen

Medikament	Tag 1	Tag 2	Tag 3
INH	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicin	75 mg	300 mg	Standarddosis
Pyrazinamid	250 mg	1 g	Standarddosis
Ethambutol	100 mg	500 mg	Standarddosis
Streptomycin	125 mg	500 mg	Standarddosis

Schwere Nebenwirkungen sollten stationär behandelt werden. Treten bei Streptomycin ein Hörverlust, bei Ethambutol Sehveränderungen und bei Rifampicin Nierenversagen, Schock oder Thrombozytopenie auf, ist eine Reexposition kontraindiziert. Die Therapie muss dann mit anderen Medikamenten fortgeführt werden. Bei einer toxischen Hepatitis sollte die Therapie bis zum Rückgang des Ikterus und der Leberwerte ausgesetzt werden. Oft ist es möglich, die Behandlung mit dem auslösenden Medikament – meist Isoniazid, Rifampicin oder Pyrazinamid – einschleichend wieder zu beginnen, ohne dass es erneut zu einer Hepatitis kommt.

Wenn alle Medikamente abgesetzt wurden und die Symptome rückläufig sind, sollten die Substanzen einzeln wieder eingeführt werden. Man beginnt mit den Substanzen, die am wenigsten als Auslöser in Frage kommen. Weiterhin ist es sinnvoll, mit einer kleinen Dosis zu starten (Tabelle 2), diese dann zu erhöhen und nach drei Tagen eine weitere Substanz hinzuzufügen. Als letztes sollte die am wahrscheinlichsten für die Reaktion in Betracht kommende Substanz angesetzt werden. Ist Pyrazinamid, Ethambutol oder Streptomycin für die Reaktion am ehesten verantwortlich, sollte die Therapie ohne diese Substanzen fortgeführt werden. In solchen Fällen ist es in der Regel notwendig, die Therapiedauer zu verlängern.

ART und Therapie der Tuberkulose

Zeitpunkt der ART: Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt haben insbesondere in Ländern mit hoher TB-Prävalenz trotz ART ein hohes TB-Risiko (Lawn 2005). Dennoch senkt die ART Morbidität und Mortalität bei koinfizierten Patienten deutlich (Dheda 2004). Mehrere große Studien haben zumindest bei Patienten mit sehr niedrigen CD4-Zellen einen Überlebensvorteil unter synchroner ART und antituberkulöser Therapie gezeigt (Velasco 2009, Abdool Karim 2010, Blanc 2011, Havlir 2011). In der Praxis ist dies aufgrund von Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und einer vermehrten IRIS-Inzidenz oft problematisch.

Tabelle 3: Zeitpunkt der ART-Einleitung (EACS 2011, OARAC 2011, Pozniak 2011).

CD4-Zellen	empfohlener ART-Beginn	Kommentar
<100/ μ l	innerhalb der ersten 2 Wochen nach TB-Therapieeinleitung	Schnellstmöglicher ART-Beginn. Vorsicht Medikamentennebenwirkungen, daher keine gleichzeitige Einleitung von ART und TB-Therapie
100–350/ μ l	innerhalb der ersten 4–8 Wochen nach TB-Therapieeinleitung	Früherer ART-Beginn wird empfohlen
>350/ μ l	individuelle Entscheidung	ART-Beginn innerhalb weniger Monate empfohlen

Die Einleitung der TB-Therapie hat in jedem Fall Vorrang, die ART sollte anschließend in Abhängigkeit vom Immunstatus initiiert werden (Tabelle 3). Der ART-Beginn ist nur bei guter Verträglichkeit der TB-Medikation zu empfehlen. Bei tuberkulöser Meningitis sind Nebenwirkungen in den ersten zwei Monaten häufiger, wenn beide Therapien zeitgleich begonnen werden. Hier kann die ART zwei Monate verzögert initiiert werden, ohne dass eine erhöhte Mortalität zu beobachten ist (Török 2009). HIV-infizierte Patienten, die bereits eine erfolgreiche ART erhalten und an einer TB erkranken, sollten diese fortsetzen und eventuell modifizieren (Dean 2002).

ART-Kombinationen: Empfohlen werden als Erstlinientherapie Tenofovir+FTC plus Efavirenz in Kombination mit einem Rifampicin-basierten TB-Regime (Dosierung Tabelle 4). Interaktionen sind möglich, daher werden Spiegelmessungen empfohlen (Kwara 2011). Alternativ kann Efavirenz mit dem schwächeren Enzyminduktor Rifabutin kombiniert werden. Auch PIs können gegebenenfalls mit Rifabutin kombiniert werden, wenn die Dosierungen von Rifabutin angepasst werden ((Loeliger 2012). Reine NRTI-Kombinationen sind suboptimal und stellen nur bei Patienten mit einer Viruslast <100.000 Kopien/ml eine Option zur Überbrückung dar, bis die antituberkulöse Therapie abgeschlossen ist (EACS 2011).

Tabelle 4: Dosisanpassungen bei Kombination von ART und Rifamycinen. Modifiziert nach (EACS 2011, OARAC 2011, Pozniak 2011).

Medikament	Dosisanpassung der ART	Rifa-Dosis	Kommentar
Efavirenz	800 mg bei > 60 kg bei RIF Standarddosis bei RIB	RIF: keine DA RIB: 450 mg/die	1. Wahl! TDM bei Nebenwirkungen
Andere NNRTIs	Nicht kombinieren	Nicht kombinieren	Nevirapin: Siehe Text
Ungeboosterte PIs	Nicht kombinieren mit RIF TDM, evtl. Erhöhung bei RIB	RIB: 150 mg/die	
Geboosterte PIs	Nicht kombinieren mit RIF Standarddosis bei RIB	RIB: 150 mg jeden 2. Tag oder 3x/Wo	
Maraviroc	600 mg BID bei RIF Standarddosis (je nach Begleit-ART) bei RIB	RIF: Keine DA RIB: Keine DA	Maraviroc-Dosis richtet sich nach der Begleit-ART!
Raltegravir	800 mg BID bei RIF Standarddosis bei RIB	RIF: Keine DA RIB: Keine DA	Kombination mit RIF nur bei fehlenden Alternativen

Keine Dosisanpassungen sind bei NRTIs und T-20 notwendig. DA = Dosisanpassung, RIF = Rifampicin, RIB = Rifabutin. TDM = Therapeutisches Drug-Monitoring.

Zu Darunavir, Etravirin oder Maraviroc liegen bisher nur wenige klinische Daten vor. Insbesondere die Metabolisierung vieler Medikamente über Cytochrom P450 (Rifampicin, PIs, NNRTIs, Maraviroc, etc.), verändert die Pharmakokinetik unvorhersehbar. Nevirapin sollte daher nur bei fehlenden Alternativen verwendet werden, wird jedoch auch in Kombination mit Rifampicin recht erfolgreich in Entwicklungsländern eingesetzt. Auch das neue Präparat Bedaquilin (TMC207) wird über P450 metabolisiert, die Interaktionen mit Efavirenz sind jedoch gering (Dooley 2011). Rifampicin, nicht aber Rifabutin induziert zudem das Enzym UGT1A1, das über eine vermehrte Glukuronidierung die Plasmaspiegel von Raltegravir senkt, weshalb dieser Integrasehemmer nur unter engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden sollte (Wenning 2009; Brainard 2010). Zu Elvitegravir liegen bislang keine Daten vor. Interaktionsdaten und -studien finden sich unter www.hiv-druginteractions.org.

Immunkonstitutionssyndrom: Innerhalb von 3 Monaten nach ART-Einleitung entwickeln 25–60 % der Patienten ein Immunkonstitutionssyndrom bzw. IRIS (Michailidis 2005). Die Kriterien zur Diagnose des TB-IRIS wurden 2008 vereinheitlicht (Meintjes 2008). Zusammenfassend sind klassische Symptome einer TB erforderlich (Fieber, Lymphadenopathie, pulmonale Infiltrate, neurologische Auffälligkeiten, Serositis). Ist zudem eine vorbehandelte TB bekannt, spricht man von einem paradoxen TB-assoziierten IRIS. Patienten mit CD4-Zellen <100/µl, raschem CD4-Anstieg in den ersten Monaten und Patienten mit disseminierter TB sind häufiger betroffen. Eine südafrikanische Studie zu TB-IRIS konnte eine schnellere klinische und radiologische Besserung durch Gabe von Prednisolon (1,5 mg/kg über 2 Wochen, dann 0,5 mg/kg über 2 Wochen) zeigen (Meintjes 2010). Die Datenlage ist jedoch zu spärlich, um Empfehlungen auszusprechen.

Adhärenz: Ist als wichtigster Faktor für den Erfolg der Therapie durch die große Tablettenlast gefährdet. Bei Non-Adhärenz drohen Resistenzen und Rezidive sowie die Weiterverbreitung der TB. Die WHO empfiehlt für alle Patienten eine kontrollierte Einnahme der Therapie unter direkter Aufsicht (DOT, directly observed therapy). Die DOT ist auch in Deutschland bei bestimmten Risikogruppen sinnvoll

– zum Beispiel bei Drogenabhängigkeit. Bei Substitution mit Methadon kann durch die Enzyminduktion eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden.

Latente Tuberkuloseinfektion

Definition: Patienten mit einem positiven Tuberkulin-Hauttest (THT) oder einem positiven MTB-spezifischen Interferon- γ Release Assay (IGRA) haben definitionsgemäß eine latente Tuberkulose. Eine aktive Erkrankung muss dann ausgeschlossen werden, insbesondere, wenn eine präventive Therapie erwogen wird (Kaplan 2009, WHO 2009). Es wird davon ausgegangen, dass diese Personen mit Mykobakterien infiziert sind, die jedoch durch die Aktivität des Immunsystems höchstens minimale metabolische Aktivität zeigen und somit unter Kontrolle gehalten werden. Ob diese Annahme korrekt ist, ist allerdings unklar (Lawn 2011). Diese Patienten sind nicht infektiös.

THT und IGRAs: Ein positiver Hauttest nach intradermaler Applikation von 2 TU (tuberculin units) Tuberkulin kann einen früheren Kontakt mit MTB anzeigen. Gemessen wird der Querdurchmesser der Induration der Injektionsstelle am Unterarm, nicht die Rötung. Die Reaktion wird durch regulatorische T-Zellen im Blut unterdrückt und fällt bei HIV-Patienten mit niedrigen CD4-Zellen häufig negativ aus (Sarrazin 2009).

IGRAs (interferon- γ release assays), die MTB-spezifische T-Lymphozyten nachweisen, sind dem THT bei HIV-Patienten in der Diagnose einer latenten TB überlegen (Pai 2004, Luetkemeyer 2007). Zu den IGRAs zählen der QuantiFERON TB Gold In Tube® Test (ELISA) und der T-Spot.TB®-Test (ELISPOT). Letzterer ist bei pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose vom CD4-Status des Patienten unabhängig (Stephan 2008, Leidl 2010). Drei Studien zeigten eine etwas größere Sensitivität des ELISPOTs (Lawn 2007, Mandalakas 2008, Komiya 2010). Spezifität und Sensitivität können möglicherweise noch verbessert werden, wenn das Ergebnis in Relation zur CD4-Zellzahl des Patienten gesetzt wird (Oni 2010). Diese vorläufigen Ergebnisse sind allerdings insbesondere in Ländern mit niedriger TB-Inzidenz mit Vorsicht zu interpretieren (Talati 2009).

Screening: Jeder neu diagnostizierte HIV-Patient sollte nach Empfehlung von WHO und CDC auf LTBI gescreent werden, die EACS-Richtlinien empfehlen den Hauttest jedoch nur bei >400 CD4-Zellen/ μ l (Kaplan 2009, WHO 2009, EACS 2011). Ebenso sollte jeder Tuberkulosepatient auf HIV getestet werden.

Präventive Therapie: HIV-Patienten mit einer LTBI haben ein erhöhtes Risiko, an einer aktiven TB zu erkranken (Aichelburg 2009). Das CDC empfiehlt daher eine prophylaktische Therapie von HIV-Patienten bei (a) THT >5 mm oder positiver IGRA oder (b) engem Kontakt zu offener Tuberkulose unabhängig vom THT/IGRA oder (c) spontan abgeheilte, unbehandelte Tuberkulose unabhängig vom THT/IGRA (Kaplan 2009). Diese Empfehlungen lassen sich auch auf Deutschland übertragen. Standard ist eine Behandlung mit Isoniazid (plus Pyridoxin) über 9 Monate. Alternativ kann Rifampicin über 4 Monate gegeben werden, während andere Isoniazid-haltige Regime keinen Vorteil zeigten (Martinson 2011).

Die WHO empfiehlt in Hochinzidenzländern unabhängig von THT, Immunstatus und antiretroviraler Therapie eine mindestens 6-monatige INH-Prophylaxe für alle HIV-Infizierte (einschließlich Kinder und Schwangere) ohne Symptome einer aktiven Tuberkulose (Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) (WHO 2009).

Die Daten zum Nutzen der präventiven Therapie sind jedoch in einigen Situationen widersprüchlich. Entgegen den o.g. Empfehlungen des CDC profitieren ART-naive Patienten mit negativem THT weder von einer Therapie der LTBI noch von einer

Sekundärprophylaxe nach bereits durchgemachter TB (Bucher 1999; Churchyard 2003). In diesen Fällen hat die Chemoprophylaxe auch keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität (Woldehanna 2004). Auch der Nutzen einer längeren Prophylaxe in Hochprävalenzländern ist unklar, da Vorteile einer 36-monatigen Therapie beschrieben sind, die sich jedoch bei einer 6-jährigen Präventivtherapie nicht zeigten (Martinson 2011, Samandari 2011). Nach WHO-Empfehlungen kann daher bei hohen endemischen TB-Transmissionsraten eine 36-monatige Präventivtherapie gegeben werden (WHO 2009). Zudem empfiehlt die WHO nach Abschluss einer TB-Therapie eine 6-monatige INH-Prophylaxe.

Die präventive Therapie senkt nachweislich die TB-Inzidenz und die Mortalität bei Erwachsenen (Granich 2010, Kabali 2011). Eine ältere Studie zeigte eine Abnahme von 11,9 auf 9,0/100 Personenjahre, in einer neueren sank die Inzidenz von 11,1 auf 3,7/100 Personenjahre (Grant 2005, Charalambous 2010). Es ist jedoch fraglich, wie lange die protektive Wirkung nach Absetzen der Prophylaxe fortbesteht (Samandari 2011).

Auch in Ländern mit niedriger TB-Inzidenz kann durch eine präventive Chemotherapie bei latent infizierten HIV-Patienten die Inzidenz der Tuberkulose deutlich reduziert werden (Elzi 2007), allerdings sind die Fallzahlen klein und die Akzeptanz der präventiven Chemotherapie häufig nicht vorhanden.

Evidenz-basierte Empfehlungen zur präventiven Chemotherapie nach Exposition gegenüber einer MDR/XDR-TB existieren nicht.

Antibiotikaresistente Tuberkulose

Weltweit steigt die Prävalenz multiresistenter Tuberkulosestämme. In Deutschland wurden 2010 allerdings nur 43 Fälle gemeldet (Österreich 15, Schweiz 9) (WHO 2011). Die Mehrzahl der hiesigen MDR-TB trat bei Migranten aus Osteuropa oder der Russischen Föderation auf. In Ländern wie Moldawien oder Russland hat jeder 5. neue Tuberkulosepatient eine MDR-TB, während dies für die Hälfte bis zwei Drittel aller vorbehandelten Patienten zutrifft (WHO 2011). Neben MDR-TB trat 2010 in mindestens 58 Ländern extensiv resistente Tuberkulose (XDR-TB) auf (WHO 2010). Diese ist neben Isoniazid und Rifampicin auch gegenüber Fluorochinolonen und einer injizierbaren Substanz (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin) resistent. Die Inzidenz der XDR-TB in Deutschland liegt unter 1 %, eine Assoziation mit HIV wurde bisher nicht beobachtet (Eker 2008).

Frühe Berichte über fast hundertprozentige Mortalitätsraten konnten in einer Metaanalyse nicht bestätigt werden, allerdings liegen XDR-TB Mortalitätsraten in Südafrika bei 36–83 % (Dheda 2010, Gandhi 2010). Unter individuell optimierter Therapie, die gegebenenfalls auch thoraxchirurgische Interventionen einschließt, können bis zu zwei Drittel der Erkrankten erfolgreich behandelt werden (Sotgiu 2009). Für HIV/TB-Koinfizierte Patienten lag in einer südafrikanischen Studie die Mortalität bei 63 % für MDR-TB und 80 % für XDR-TB, konnte jedoch durch ART gesenkt werden (Gandhi 2012).

Angesichts der zunehmenden Resistenzen wird auch die Auswahl der richtigen Medikamente problematischer. Aufgrund der schwierigen Therapie und der schlechten Prognose empfehlen wir eine Therapie in spezialisierten Zentren, in denen Erfahrung mit dieser Erkrankung bestehen. Patienten sollten nicht entlassen werden, bevor negative Sputumkulturen befundet wurden. Auch sind die gesundheitsamtliche Meldung und die Betreuung von Kontaktpersonen von besonderer Bedeutung. Telefonische Beratung: Tuberkulosezentrum Borstel 04537-188-0.

Literatur

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010, 362:697-706.
- Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345:607-10.
- Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2009, 48:954-62.
- Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1497-8.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *NEJM* 2011, 365:1471-81.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010, 363:1005-15.
- Brainard DM, Kassahun K, Wenning LA et al. Lack of a Clinically Meaningful Pharmacokinetic Effect of Rifabutin on Raltegravir: In Vitro/In Vivo Correlation. *J Clin Pharmacol*. 2010, 51: 943-50.
- Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2006, 61:791-4.
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13:501-7.
- Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
- Cattamanchi A, Davis JL, Worodria W, et al. Sensitivity and specificity of fluorescence microscopy for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, 13:1130-6.
- Cattamanchi A, Ssewenyana I, Davis JL, et al. Role of interferon-gamma release assays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *BMC Infect Dis* 2010, 10:75.
- CDC 2010. Mortality Among Patients with Tuberculosis and Associations with HIV Status – United States, 1993–2008. *MMWR* 2010, 59:1509-13.
- Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:570-574.
- Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, 14:1295-302.
- Charalambous S, Grant AD, Innes C, et al. Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *AIDS* 2010, Suppl 5:S5-13.
- Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected South Africans: time to change policy? *AIDS* 2003; 17:2063-70.
- Cingolani A, Cozzi Lepri A, Castagna A, et al. Impaired CD4 T-Cell Count Response to Combined Antiretroviral Therapy in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients Presenting With Tuberculosis as AIDS-Defining Condition. *Clin Infect Dis* 2011, pub ahead of print
- Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2238-40.
- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163:1009-21.
- Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of HAART. *AIDS* 2002;16:75-83.
- Dhedra K, Lampe FC, Johnson MA, et al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of HAART. *J Infect Dis* 2004; 190:1670-6.
- Dhedra K, Shean K, Zumla A, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010, 375:1798-807.
- Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun* 2011, 79: 1407-17.
- Dooley KE, Park JG, Swindells S, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic interactions of the antituberculous agent TMC207 (bedaquiline) with efavirenz in healthy volunteers: AIDS Clinical Trials Group study A5267. *J AIDS* 2012, 59:455-62.
- Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S, et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, 12:756-62.
- EACS (2011). Guidelines (Version 6 – October 2011), European AIDS Clinical Society. Version 6, October 2011.
- ECDC (2011). Tuberculosis surveillance in Europe 2009, European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe.
- Eker B, Ortmann J, Migliori GB, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:1700-6.
- Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of HIV on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993; 96:1-11.
- Elzi L, Schlegel M, Weber R, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007; 44:94-102.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006, 368:1575-80.

- Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:80-6.
- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010, 50 Suppl 3:S201-7.
- Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011, 8(1): e1000391.
- Glynn JR, Murray J, Shearer S, Sonnenberg P. Tuberculosis and survival of HIV-infected individuals by time since seroconversion. *AIDS* 2010, 24:1067-9.
- Gonzalez-Angulo Y, Wisnong CS, Geldenhuys H, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Nov 18. [Epub ahead of print]
- Granich R, Akolo C, Gunneberg C, et al. Prevention of tuberculosis in people living with HIV. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50 Suppl 3:S215-22.
- Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005; 293:2719-25.
- Gupta A, Nadkarni G, Yang WT, et al. Early Mortality in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (ART) in Low- and Middle-Income Countries (LMIC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2011, 6: e28691.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *NEJM* 2011, 365: 1482-91.
- Houben RM, Crampin AC, Ndhlovu R, et al. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis more often due to recent infection than reactivation of latent infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011, 15: 24-31.
- Kabali C, von Reyn CF, Brooks DR, et al. Completion of isoniazid preventive therapy and survival in HIV-infected, TST-positive adults in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 15: 1515-21, i.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009, 58(RR-4): 1-207.
- Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1288-99.
- Kim SH, Song KH, Choi SJ, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay for extrapulmonary tuberculosis in immunocompromised patients. *Am J Med* 2009, 122:189-95.
- Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiaphon W, et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis* 2009, 13: 722-729.
- Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al. Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN-gamma release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 2010, 49:1849-55.
- Korenromp EL, Scano E, Williams BG, et al. Effects of HIV infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003, 37:101-12.
- Kranzer K, Houben RM, Glynn JR, et al. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:93-102.
- Kwara A, Tashima KT, Dumond JB, et al. Modest but variable effect of rifampin on steady-state plasma pharmacokinetics of efavirenz in healthy African-American and Caucasian volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55: 3527-33.
- Kyeyune R, den Boon S, Cattamanchi A, et al. Causes of early mortality in HIV-infected TB suspects in an East African referral hospital. *J AIDS* 2010, 55:446-50.
- Lamorde M, Byakika-Kibwika P, Okaba-Kayom V, et al. Nevirapine pharmacokinetics when initiated at 200 mg or 400 mg daily in HIV-1 and tuberculosis co-infected Ugandan adults on rifampicin. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov 2.
- Lange C, Grobusch MP, Wagner D. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133:374-6.
- Lange C, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2003; 17: 2015-23.
- Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie* 2004;58:416-27.
- Lanoix JP, Guimard T, Ettahar N, et al. Risk factors for prolonged treatment of lymph node tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012.
- Lawn SD, Bangani N, Vogt M, et al. Utility of interferon-gamma ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa. *BMC Infect Dis* 2007, 7:99.
- Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effective does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 2005; 19:1113-24.
- Lawn SD, Wood R, Wilkinson RJ. Changing concepts of „latent tuberculosis infection“ in patients living with HIV infection. *Clin Dev Immunol* 2011;2011. pii: 980594.
- Lawn SDm Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011, 378: 57-72.
- Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV-infection. *Eur Respir J* 2010, 35:619-26
- Li J, Munsiff SS, Driver CR, et al. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis* 2005; 41:83-91.
- Loeliger A, Suthar AB, Ripin D, et al. Protease inhibitor-containing antiretroviral treatment and tuberculosis: can rifabutin fill the breach? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16: 6-15.

- Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175:737-42.
- Malekmohammad M, Marjani M, Tabarsi P, et al. Diagnostic yield of post-bronchoscopy sputum smear in pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2012
- Mandalakas AM, Hesselting AC, Chegou NN, et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, 12:417-23.
- Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011, 365: 11-20.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008, 8:516-23.
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010, 24:2381-90.
- Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011, 204 Suppl 4: S1120-9.
- Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10:417-22.
- Nahid P, Daley CL. Prevention of tuberculosis in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19:189-93.
- Nambuya A, Sewankambo N, Mugerwa J, et al. Tuberculous lymphadenitis associated with HIV in Uganda. *J Clin Pathol* 1988;41:93-6.
- Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect* 2003;18:80-6.
- OARAC (2011). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Department of Health and Human Services. Office of AIDS Research Advisory Council.
- Olert J, Wiedorn KH, Goldmann T, et al. HOPE fixation: a novel fixing method and paraffin-embedding technique for human soft tissues. *Pathol Res Pract* 2001;197:823-6.
- Oni T, Patel J, Gideon HP, et al. Enhanced diagnosis of HIV-1 associated tuberculosis by relating T-SPOT.TB and CD4 counts. *Eur Respir J* 2010 Jan 14.
- Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
- Patel VB, Singh R, Connolly C, et al. Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus- and tuberculosis-endemic population. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182:569-77.
- Pozniak AL, Coyne KM, Miller RE, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Med* 2011, 12: 517-24.
- Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377: 1588-98.
- Sarrazin H, Wilkinson KA, Andersson J, et al. Relationship between tuberculin skin test reactivity, memory CD4 subset and circulating FoxP3 expressing cells in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2009, 199:702-10.
- Senkoro M, Mfinanga SG, Morkve O. Smear microscopy and culture conversion rates among smear positive pulmonary tuberculosis patients by HIV status in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis* 2010, 10:210.
- Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010, 363:257-65.
- Singanayagam A, Sridhar S, Dhariwal J, et al. A Comparison between Two Strategies for Monitoring Hepatic Function during Anti-Tuberculous Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:653-9
- Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005;191:150-8.
- Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001, 358:1687-93.
- Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 2009, 33:871-81.
- Stephan C, Wolf T, Goetsch U, et al. Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS* 2008, 22:2471-9.
- Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis* 2009, 9:15.
- Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-55.
- Torok ME. Randomized controlled trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. Abstract H-1224, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- UNAIDS 2010. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. www.unaids.org/GlobalReport/Global_report.htm (last accessed 5.12.2010)
- Van Rie A, Westreich D, Sanne I. Tuberculosis in Patients Receiving Antiretroviral Treatment: Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies. *J AIDS* 2011, 56:349-55.
- Velasco M, Castilla V, Sanz J, et al. Effect of simultaneous use of HAART on survival of HIV patients with tuberculosis. *J AIDS* 2009, 50:148-52.

- Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, 53:2852-6.
- Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS.* 2000;14:1219-28.
- WHO (2009). Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings., World Health Organisation.
- WHO (2010). Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). Global report on surveillance and response, World Health Organisation.
- WHO (2011). Global tuberculosis control: WHO report.
- Williams BG, Granich R, De Cock KM, et al. Antiretroviral therapy for tuberculosis control in nine African countries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:19485-9.
- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000171.

Atypische Mykobakteriose (MAC)

Atypische Mykobakteriosen werden meistens als Synonym für Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* (MAC) verstanden. Zwar ist MAC der bei weitem häufigste Erreger, doch gibt es eine Vielzahl anderer atypischer Mykobakterien, die ähnliche Krankheitsbilder verursachen, wie zum Beispiel *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* oder *M. genavense*. MAC-Bakterien sind ubiquitär und können in diversen Tierarten, im Erdreich, im Wasser und in der Nahrung nachgewiesen werden. Eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich, eine Isolation der Patienten ist nicht sinnvoll. Während MAC im Sputum oder Stuhl asymptomatischer Personen nachweisbar sein kann (Kolonisation), erkranken fast nur Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l (Horsburgh 1999) – früher waren dies bis zu 40 % der AIDS-Patienten (Nightingale 1992).

Mittlerweile ist die Infektion in Industrieländern selten (Karakousis 2004). Dennoch bleibt sie wichtig, zumal sich ihr klinisches Bild durch ART wie bei keiner anderen OI verändert hat. Aus der früher fast immer chronisch-disseminiert verlaufenden Erkrankung, die bei vielen „Wasting“-Patienten zu finden war, ist eine meist lokalisierte Infektion geworden, die unter ART fast nur im Zuge eines Immunrekonstitutionssyndroms auftritt. Die Erkrankung kann dabei allerdings bedrohlich bleiben und Manifestationen zeigen, wie sie früher nie zu sehen waren (siehe unten).

Klinik

Die Symptome einer *disseminierten* MAC-Infektion sind unspezifisch. Fieber, Gewichtsabnahme und Diarrhoen bei weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l sollten immer an eine atypische Mykobakteriose denken lassen. Auch Bauchschmerzen kommen vor. Wie bereits erwähnt, ist die disseminierte MAC-Infektion heute selten geworden.

Weitaus häufiger sind heute *lokalisierte* Formen. Hierzu zählen vor allem Lymphknoten-Abszesse, die praktisch überall lokalisiert sein können. Wir haben Abszesse in zervikalen, inguinalen, aber auch in abdominalen Lymphknoten gesehen, die teilweise Fisteln bildeten und auch nach operativer Eröffnung nur sehr langsam abheilen. Jeder Abszess unter ART (bei schwerer Immunschwäche) ist verdächtig auf MAC! Als lokalisierte Formen kommen neben Hautläsionen auch Osteomyelitiden vor, insbesondere an den Wirbelkörpern. Auch Gelenkentzündungen sind möglich (gesehen: Knie, Hand, Finger).

Diagnostik

Die Diagnose ist bei der disseminierten Form schwierig. Es sollten immer Blutkulturen (Heparin-Blut) an ein Referenzlabor geschickt werden (zum Beispiel Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel, <http://www.fz-borstel.de>). Obwohl atypische Mykobakterien meist schneller wachsen als TB-Bakterien, kann es Wochen dauern, bis die Kultivierung und die Differenzierung gegenüber Tuberkelbakterien gelingt. Bei Anämie ist oft eine Knochenmarksaspiration erfolgreich. Bei Nachweis im Stuhl oder Sputum, aber auch in der BAL besteht oft Unsicherheit, ob es sich um behandlungsbedürftige Infektionen oder nur um eine Kolonisation handelt. Bei fehlender Allgemeinsymptomatik sollte in diesen Fällen auf eine Therapie verzichtet werden. Dies gilt auch für *Mycobacterium kansasii* (Kerbiouriou 2003).

Im Labor ist typischerweise die alkalische Phosphatase (AP) erhöht – eine hohe AP bei schlechtem Immunstatus ist immer verdächtig auf MAC. Auch bei Anämien und konstitutionellen Symptomen ist eine MAC-Infektion in Betracht zu ziehen. Eine

Zytopenie, insbesondere eine Anämie, zeigt häufig einen Knochenmarkbefall an. Sonographisch sind Leber und Milz vergrößert. Lymphknoten sind ebenfalls oft vergrößert, fallen aber weniger wegen ihrer Größe als durch ihre Zahl auf (Gordin 1997). Differentialdiagnostisch muss an eine TBC oder ein malignes Lymphom gedacht werden. Bei den lokalisierten Formen sollte Material immer direkt gewonnen werden, meist klappt der Erregernachweis aus Abszesspunktat.

Therapie

Die Therapie einer kulturell nachgewiesenen MAC-Infektion ist komplex. Analog zur TB reicht ein Medikament allein nicht aus. Seit 1996 favorisieren viele Behandler eine Kombination aus Makrolid (Clarithromycin oder Azithromycin), Rifabutin und Ethambutol (Shafran 1996). Diese wurde früher lebenslang gegeben; heute sollte sie nach gängiger Meinung noch mindestens sechs Monate und bis zu einem CD4-Zellanstieg von über 100/µl unter ART fortgeführt werden. Nachdem einige Daten nahegelegt hatten, dass auf Rifabutin verzichtet werden könnte (Dunne 2000), zeigte die randomisierte ACTG 223-Studie einen Überlebensvorteil durch die Dreifachkombination Clarithromycin, Rifabutin und Ethambutol gegenüber Clarithromycin und Ethambutol bzw. Rifabutin – die Mortalitätsraten waren im Dreifacharm halbiert (Benson 2003).

Wegen seines großen Interaktionspotentials sollte Rifabutin jedoch nach einigen Wochen und klinischer Besserung abgesetzt werden. Bei Clarithromycin ist darauf zu achten, dass die Dosis 2 x 500 mg nicht übersteigt. In zwei randomisierten Studien war die Zahl der Todesfälle unter höheren Dosen aus ungeklärten Gründen signifikant erhöht (Chaisson 1994, Cohn 1999). Billiger als Clarithromycin ist Azithromycin, und das obendrein weniger mit Cytochrom-p450-Enzymen interagiert. Azithromycin und Clarithromycin sind in Kombination mit Ethambutol vergleichbar effektiv (Ward 1998).

Die Therapie sollte bei disseminierter Erkrankung durch regelmäßige Blutkulturen überwacht werden. Spätestens nach 8 Wochen muss die Kultur negativ sein. Bei den lokalisierten Formen ist das Ansprechen besser klinisch zu beurteilen. Jede MAC-Therapie birgt zudem ein hohes Potential an Nebenwirkungen und Interaktionen. Die Begleitmedikation inklusive ART muss genau überprüft werden – nicht selten sind Dosisanpassungen erforderlich, und eventuell bestehen auch Kontraindikationen (siehe auch *Medikamententeil*).

Reservesubstanzen wie Amikacin, Chinolone oder Clofazimin werden nur in Ausnahmen benötigt. Bei allen atypischen Mykobakteriosen mit anderen Stämmen als *M. avium complex* sollte unbedingt die Resistenzlage untersucht werden.

Bei den lokalisierten MAC-Erkrankungen haben wir die Therapie meist beendet, wenn der Abszess abgeheilt war – meist dauert dies einige Monate. In Einzelfällen können vorübergehend Steroide hilfreich sein. Gesonderte Empfehlungen zur Therapie bei lokalen MAC-Infektionen gibt es allerdings nicht.

Prophylaxe

In den USA wurde sowohl für die Makrolide Clarithromycin und Azithromycin als auch für Rifabutin in großen, plazebokontrollierten Studien gezeigt, dass eine Primärprophylaxe bei stark immunkompromittierten Patienten die MAC-Morbidität und -Mortalität signifikant reduziert (Havlir 1996, Nightingale 1992, Pierce 1996, Oldfield 1998). Die Prophylaxe spart außerdem Kosten (Sendi 1999). In Europa sind MAC-Infektionen jedoch seltener. Deswegen, aber auch aus Sorge um Compliance und Resistenzentwicklungen erhalten in Europa nur wenige Patienten eine primäre MAC-Prophylaxe (Lundgren 1997).

Bei Patienten, bei denen neue ART-Optionen fehlen, sollte bei niedrigen CD4-Zahlen (unter 50 Zellen/ μ l) die Prophylaxe mit einem Makrolid erwogen werden. Die wöchentliche Gabe von Azithromycin ist patientenfreundlich und in der Wirkung mit Rifabutin täglich vergleichbar (Havlrir 1996).

Primärprophylaxen und Erhaltungstherapien (siehe Therapie) können bei CD4-Zellen oberhalb von 100/ μ l abgesetzt werden (Currier 2000, El Sadr 2000, Shafran 2002, Aberg 2003). Möglicherweise reicht für die MAC-spezifische Immunrekonstitution schon eine partielle Virussuppression aus (Havlrir 2000). Heilungen unter Immunrekonstitution sind möglich (Aberg 1998).

Therapie/Prophylaxe von MAC-Infektionen (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	Clarithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Tbl. à 150 mg
Alternative	Azithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Ultrreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Kps. à 150 mg
Erhaltungstherapie		Wie Akuttherapie, aber <i>ohne</i> Rifabutin Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/ μ l > 6 Monate
Primär-Prophylaxe		Bei dauerhaft CD4-Zellen unter 50/ μ l erwägen Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/ μ l > 3 Monate
Therapie der Wahl	Azithromycin	Ultrreon® 1 x 2 Tbl. à 600 mg / Woche
Alternative	Clarithromycin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg

Literatur

- Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis* 2003; 187: 1046-52.
- Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. *J Infect Dis* 1998, 178:1446-9.
- Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1234-43.
- Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994, 121:905-11.
- Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999, 29:125-33.
- Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. *Ann Intern Med* 2000, 133:493-503.
- Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1245-52.
- El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. *N Engl J Med* 2000, 342:1085-92.
- Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997, 176:126-32.
- Havlrir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996, 335:392-8.
- Havlrir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to *Mycobacterium avium* in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2000, 182:1658-63.
- Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999, Suppl 3:S461-5.

- Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:557-65.
- Kerbiriou L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary Mycobacterium xenopi infection: a need to treat? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1250-4.
- Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, 16:153-60.
- Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. *J Infect Dis* 1992, 165:1082-5.
- Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998, 26:611-9.
- Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. *N Engl J Med* 1996, 335:384-91.
- Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. *J Antimicrob Chemother* 1999, 44:811-7.
- Shafraun SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996, 335:377-83.
- Shafraun SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated Mycobacterium avium complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002;137:734-7.
- Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1278-85.

Herpes simplex

Herpes simplex-Infektionen sind ein häufiges Problem bei HIV-Patienten, und vor allem bei deutlichem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ μ l) sind chronische Verläufe möglich. Zu unterscheiden sind zwei Viren:

HSV-1 wird durch Schleimhautkontakt (Küssen) übertragen und verursacht juckende periorale Bläschen an Lippen, Zunge, Gaumen oder Mundschleimhaut.

HSV-2 wird sexuell übertragen und verursacht herpetiforme Läsionen an Penis, Vagina, Vulva und Anus. Die Läsionen erhöhen das Transmissionsrisiko für HIV deutlich (Freeman 2006, Ouedraogo 2006, siehe auch das Kapitel Prävention).

In schweren Fällen können andere Organe mitbetroffen sein. Hierzu zählen Ösophagus (Ulzera), ZNS (Enzephalitis), Auge (Keratokonjunktivitis, Uveitis) und Atemwege (Pneumonitis, Bronchitis). In diesen Fällen und bei Persistenz über mehr als vier Wochen gilt die Herpes-simplex-Infektion als AIDS-definierend.

Klinik

Die Bläschen jucken und brennen. Bei oralem Befall ist die Nahrungsaufnahme erschwert. Bei genitalem oder analem Befall (Proktitis!) können Miktion und Defäkation sehr schmerzhaft sein. Bei schwerem Immundefekt sind ausgedehnte Läsionen möglich. Oft sind regionäre Lymphknoten geschwollen. Die Klinik disseminierter Herpes-Infektionen richtet sich nach den betroffenen Organen.

Diagnostik

Bei oralem, genitalem oder perianalem Befall reicht oft die Blickdiagnose. Im Zweifel kann ein Abstrich entnommen werden, der in einem Virus-Kulturmedium rasch ins Labor gebracht werden muss. Auch Resistenztests bei therapierefraktären Läsionen sind möglich. Organmanifestationen werden meist histologisch diagnostiziert. Bei der HSV-Enzephalitis ist die Diagnose schwierig, da der Liquor oft nicht weiterhilft. Serologien haben nur Aussagekraft, wenn sie negativ sind (selten) und somit eine HSV-Infektion unwahrscheinlich machen.

Therapie

Jede Therapie ist umso wirksamer, je schneller sie begonnen wird. Bei gutem Immunstatus und nur diskreten Läsionen kann die topische Gabe von Aciclovir reichen. Penciclovir-Creme (Vectavir®) ist wahrscheinlich genauso effektiv (Chen 2000) und angeblich etwas weniger reizend, allerdings deutlich teurer.

Systemisch bleibt Nukleosidanalogen Aciclovir Mittel der Wahl. Es hemmt die DNS-Polymerase der Herpesviren. Resistenzen sind auch 40 Jahre nach Markteinführung selten (Levin 2004). Aciclovir wird gut vertragen und wirkt gegen HSV-1 und HSV-2. In schweren Fällen und bei Organmanifestationen sollte intravenös behandelt werden. Da die ZNS-Spiegel niedriger sind als im Plasma, ist die Dosis bei einer Enzephalitis zu erhöhen. Bei der intravenösen Gabe von Aciclovir sollten die Nierenwerte kontrolliert werden.

Gleichwertige Alternativen sind Valaciclovir und Famciclovir (Ormrod 2000, Conant 2002), die bei besserer oraler Verfügbarkeit weniger oft eingenommen werden müssen, dafür teurer und bei Immunsuppression nicht zugelassen sind. Sie sollten nur eingesetzt werden, wenn Aciclovir nicht wirkt. Wir haben mit Famciclovir, einer Prodrug von Penciclovir (Vinh 2006), gute Erfahrungen gemacht. Bei unkomplizierten, genitalen Läsionen reichen möglicherweise zwei Tage 500 mg Famciclovir

aus, sofern kein Immundefekt besteht (Bodsworth 2008). Bei HSV-1 und VZV ist Brivudin eine Alternative, das allerdings die mitochondriale Toxizität verstärken und die Wirkung von ART gefährden kann (U. Walker, pers. Mitteilung).

Therapie/Prophylaxe der HSV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 7–14 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclovir ratiopharm® 5 x 1 Tbl. à 400 mg
Schwere Fälle		Aciclovir p.i.® 3 x ½–1 Amp. à 500 mg (3 x 5–10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 1 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

In Ausnahmen, vor allem wenn Läsionen therapierefraktär bleiben, kann eine mehrwöchige Therapie mit Foscarnet sinnvoll sein. Neue Medikamente, die mit der Helicase ein weiteres Enzym der Herpesviren hemmen, waren in ersten größeren Studien recht viel versprechend, sind aber noch nicht zugelassen (Tyring 2011). Bei schmerzhaften mukokutanen Läsionen ist zusätzlich ein Lokalanästhetikum sinnvoll. Leider wurde die bewährte Tetracain-Lösung (Herviros®) vom Markt genommen, manche Apotheke kann aber etwas Vergleichbares anrühren.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe mit HSV-Medikamenten wird normalerweise nicht empfohlen. Eine frühe Metaanalyse, nach denen unter Aciclovir das Risiko sowohl von HSV- als auch HZV-Erkrankungen um mehr als 70 % und sogar die Mortalität sinken (Ioannidis 1998), ist heutzutage vermutlich zu relativieren. Allerdings: Bei hartnäckigen Rezidiven können niedrige Dauer-Dosen Aciclovir oder Valaciclovir (DeJesús 2003, Warren 2004) sinnvoll sein. Subklinische HSV-Reaktivierungen lassen sich so aber wahrscheinlich nicht suffizient verhindern (Johnston 2012). Impfstudien sind noch am Anfang und nur teilweise protektiv (Belshe 2012).

Interaktionen zwischen HIV und Herpes simplex

Genitale HSV-Infektionen erhöhen das Risiko fast um das Dreifache, sich mit HIV zu infizieren (Freeman 2006) – siehe auch den Abschnitt zur Prävention im ART-Kapitel. Große randomisierte Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass unter einer HSV-Therapie interessanterweise auch die HI-Viruslast sinkt, und zwar um 0,33 Logstufen unter Aciclovir (Ludema 2011). Unter höheren Dosen oder Valaciclovir ist der Effekt noch etwas stärker (Mugwanya 2011). Wenngleich dieser Effekt die HIV-Transmission ganz offensichtlich nicht verhindern kann (Celum 2008+2010, Watson-Jones 2008), haben diese Beobachtungen der HSV- und insbesondere der Aciclovir-Therapie in den letzten Monaten neues Leben eingehaucht (Vanpouille 2009). Mit einem Mal ist ein „Uralt-Medikament“ wie Aciclovir wieder interessant geworden: möglicherweise werden darauf aufbauend neue Derivate entwickelt werden können, deren antivirale Potenz bei guter Verträglichkeit hinsichtlich HIV besser ist.

Literatur

- Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 2012, 366:34-43.
- Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. *Short-Course Herpes Therapy Study Group. Sex Health* 2008, 5:219-25.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *NEJM* 2010, 362:427-39.
- Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. *Int J STD AIDS* 2000, 11:568-73.
- Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13:12-21.
- DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188: 1009-16.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006, 20:73-83.
- Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998, 178:349-59.
- Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet* 2012, 379:641-7.
- Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S248-57.
- Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011, 25:1265-9.
- Mugwanya K, Baeten JM, Mugo NR, et al. High-dose valacyclovir HSV-2 suppression results in greater reduction in plasma HIV-1 levels compared with standard dose acyclovir among HIV-1/HSV-2 coinfecting persons: a randomized, crossover trial. *J Infect Dis* 2011, 204:1912-7.
- Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 2000, 59:839-63.
- Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS* 2006, 20:2305-13.
- Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, Suppl 1:S29-32.
- Tyring S, Wald A, Zadeikis N, et al. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. *J Infect Dis* 2012, 205:1100-10.
- Vanpouille C, Lisco A, Margolis L. Acyclovir: a new use for an old drug. *Curr Opin Infect Dis* 2009, 22:583-7.
- Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7:2271-86.
- Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S258-66.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in tanzania. *N Engl J Med* 2008, 358:1560-71.

Herpes zoster

Ein Zoster ist die Reaktivierung einer früheren Infektion mit Varizellen (Windpocken), die lebenslang in den Spinalganglien persistieren. Zoster-Episoden werden schon bei relativ gutem Immunstatus beobachtet und sind bei HIV-Patienten so häufig, dass sie als Indikatorekrankung für eine HIV-Infektion gelten (Søgaard 2012). Typisch ist der Zoster im Rahmen eines IRIS (Martinez 1998). Die Patienten sind dann oft kaum davon zu überzeugen, dass der Zoster nicht unbedingt ein schlechtes Zeichen ist. Mit zunehmender Immunschwäche neigt der Zoster zur Generalisation. Neben dem bloßen Befall von einem oder mehreren Dermatomen kommen auch gefährliche Beteiligungen von Auge (bei Befall des Trigeminasastes „Zoster ophthalmicus“ mit Beteiligung der Cornea) und Ohr („Zoster oticus“) vor. Gefürchtet ist die nekrotisierende Zoster-Retinitis. Zu den neurologischen Komplikationen zählen außerdem eine Meningo-Enzephalitis, Myelitiden, aber auch der Befall anderer Hirnnerven als des Trigemini (Brown 2001).

Klinik

Oft bestehen Prodromi mit Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl und Photophobie, die nur selten von Fieber begleitet sind. An den erkrankten Stellen besteht oft zunächst nur eine Überempfindlichkeit, die innerhalb weniger Stunden bzw. Tage in Juckreiz und/oder Schmerzen übergeht. Die Schmerzen können den Effloreszenzen einige Tage vorausgehen. Diese zeigen sich häufig als segmentale (immer einseitige!) Rötung mit herpetiformen Bläschen im Bereich eines oder mehrerer Dermatome. Die Läsionen sind ulzerierend, oft auch hämorrhagisch, und trocknen allmählich ein. Sie sollten trocken und sauber gehalten werden, um bakterielle Superinfektionen zu verhindern. Insbesondere bei Befall mehrerer Dermatome bleiben in etwa 20 % unangenehme Schmerzsyndrome zurück. Von einer solchen Zosterneuralgie ist auszugehen, wenn die Schmerzen über einen Monat persistieren (Gnann 2002).

Diagnostik

Bei kutanem Befall reicht meist die Blickdiagnose. Bei untypischer Lokalisation (Extremitäten!) und komplizierten Fällen kann die Diagnose jedoch verkannt werden. Wer dann nicht ganz sicher ist, kann einen Abstrich aus einem Bläschen in einer Viruskultur ins Labor schicken. Ein Immunfluoreszenz-Assay ist vermutlich zuverlässiger. Eine VZV-Enzephalitis ist nur über Liquor-Diagnostik bzw. PCR nachzuweisen. Bei einseitigen, perakut auftretenden Hörstörungen sollte an einen Zoster oticus gedacht werden, der von außen nicht unbedingt erkennbar ist – entweder selber ins Ohr gucken oder einen HNO-Arzt konsultieren! Für Visusstörungen gilt das gleiche wie bei der CMV-Retinitis – zügig zum Augenarzt!

Therapie

Ein monosegmentaler Zoster kann ambulant mit oralem Aciclovir therapiert werden. Wichtig ist ein schneller Beginn. Eine systemische Therapie ist immer erforderlich, und die Dosierungen sind höher als bei HSV. Ein „Besprechen der Gürtelrose“ ist erlaubt, aber nur mit gleichzeitigen Virustatika. Das Eintrocknen der Läsionen beschleunigt eine Zinkschüttelmixtur, die zugleich den Schmerz lindert: Handschuhe anziehen! Anfänglich sind die Läsionen hochinfektiös, und ungeimpfte Personen ohne Windpocken-Anamnese, insbesondere Schwangere, haben an einem Herpes zoster nichts zu suchen. Mit Analgetika (Novaminsulfon, Tramadol) sollte nicht gespart werden. Jeder komplizierte, multisegmentale oder faziale Zoster ist ein Fall für die intravenöse Therapie.

Wie bei HSV gibt es mit Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin Alternativen zu Aciclovir. Ob Zoster-Neuralgien durch diese Substanzen seltener auftreten als unter Aciclovir, wird kontrovers diskutiert (Li 2009, McDonald 2011). Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin sind bislang an HIV-Patienten kaum getestet worden, bei Immunsupprimierten nicht zugelassen und um bis zu 120 €/Woche erheblich teurer. Aciclovir-Resistenzen kommen vor, sind aber selten (Gershon 2001, Saint-Leger 2001). In diesen Fällen kann mit Foscarnet behandelt werden. Neuere Therapien lassen auf sich warten (Andrei 2011).

Die Therapie von Zosterneuralgien ist schwierig. Carbamazepin oder Gabapentin helfen nur partiell, Steroide sind nicht sinnvoll (Gnann 2002). Seit 2007 sind in Europa Lidocainpflaster (Versatis®) zugelassen, die auf die schmerzende Stelle geklebt werden. Aufgrund möglicher lokaler Hautreizungen sollten die Läsionen abgeheilt sein. Die Wirkung tritt oft erst nach Tagen ein (Garnock-Jones 2009).

Prophylaxe

Die Varizellen-Impfung, früher kontraindiziert, scheint bei mehr als 400 CD4-Zellen/µl sicher und effektiv zu sein (Gershon 2001, Weinberg 2010). Sie sollte bei negativer VZV-Serologie erwogen werden. Bei negativer Serologie und Varizellen-Exposition (hochinfektiös!) kann in Einzelfällen Hyperimmunglobulin (2 mg/kg i.v.) gegeben werden. Eine Dauer-Primärprophylaxe ist meist nicht sinnvoll, eine niedrig dosierte Dauertherapie kann bei hartnäckigen Rezidiven erwogen werden.

Therapie/Prophylaxe der VZV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Mindestens 7 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclostad® 5 x 1 Tbl. à 800 mg
Schwere Fälle		Aciclovir ratiopharm p.i.® 3 x 1-2 Amp. à 500 mg (3 x 10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 2 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

- Andrei G, Snoeck R. Emerging drugs for varicella-zoster virus infections. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011, 16:507-35.
- Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001, 12:79-83.
- Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs* 2009, 69:2149-65.
- Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001, 8:32-6.
- Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2: CD006866.
- Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1510-3.
- McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther* 2012, 17:255-64.
- Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2001, 33:2061-7.
- Søgaard OS, Lohse N, Ostergaard L, et al. Morbidity and Risk of Subsequent Diagnosis of HIV: A Population Based Case Control Study Identifying Indicator Diseases for HIV Infection. *PLoS One* 2012, 7:e32538.
- Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin* 2010, 6:318-21.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Die PML ist eine schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. Sie wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht, einem einfach gebauten, weltweit verbreiteten Polyomavirus. JCV wurde nach den Initialen des Patienten John Cunningham benannt, aus dem 1971 dieses DNS-Virus erstmalig isoliert wurde (Major 1992). JC hat also nichts – wie häufig irrtümlich angenommen – mit dem Jakob-Creutzfeldt-Syndrom zu tun. Angesichts hoher Seroprävalenzen von bis zu 80 % wird von einer latent persistierenden Infektion ausgegangen. Niere und Knochen scheinen wichtige Reservoirs zu sein. Erst bei gestörter zellulärer Immunantwort kommt es zu einer Reaktivierung von JCV und damit zur manifesten Erkrankung. Sicher scheint, dass JCV über Leukozyten ins ZNS gelangt und hier vor allem die Oligodendrozyten und damit die Markscheiden bildenden Zellen befällt. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen ist überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und teilweise auch die graue Hirnsubstanz.

Die PML ist eine klassische opportunistische Infektion. Sie kann bei hämatologischen Erkrankungen auftreten, aber auch unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab, Natalizumab oder Efalizumab (Yousry 2006, Carson 2009, Major 2010). HIV-Patienten bilden jedoch die bei weitem größte Patientengruppe.

Ein schwerer Immundefekt ist häufig, aber keineswegs obligate Voraussetzung für die Entwicklung einer PML. So liegen die CD4-Zellen bei Manifestation zwar in etwa 75 % unter 100/µl, doch kommen etwa 5–10 % der Fälle bei mehr als 200 CD4-Zellen/µl vor (Gasnault 2008). Der Rückgang ist nicht so stark wie bei anderen OI; die Inzidenz entspricht heute etwas mehr als einem Drittel aus der Ära vor ART (Engsing 2009). Nach der zerebralen Toxoplasmose ist die PML heute die zweithäufigste neurologische OI bei HIV-Patienten (Antinori 2001).

Die Prognose war früher, ohne ART, sehr schlecht – die Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod lag zwischen 3 und 6 Monaten. Meist starben die Patienten nach wochenlanger Bettlägerigkeit an sekundären Komplikationen. Unter wirksamer ART sind deutlich langsamer progrediente Verläufe, mitunter sogar Vollremissionen möglich (Albrecht 1998). Bei insgesamt 1.427 PML-Patienten in Frankreich stieg das Ein-Jahresüberleben von 19,8 % vor 1996 auf 54,1 % in 1996–2004 (Gasnault 2008). In den letzten Jahren war allerdings keine weitere Verbesserung der Prognose zu beobachten; aus Spanien oder Dänemark werden niedrigere Raten berichtet (Falco 2008, Engsing 2009). Vollremissionen sind trotz suffizienter ART nicht die Regel. Sie werden vor allem bei der inflammatorischen PML im Rahmen eines IRIS beobachtet (Du Pasquier 2003, Hoffmann 2003, Tan 2009). Prognostisch relevant scheinen zudem die Höhe der CD4-Zellen sowie die Stärke der JCV-spezifischen Immunantwort zu sein; die Höhe der JCV-Viruslast scheint dagegen keine Rolle zu spielen (Khanna 2009, Marzocchetti 2009). Insgesamt ist die PML auch heute noch die OI mit der höchsten Mortalität (ART-CC 2009).

Klinik

Ogleich die Symptomatik der PML durch die unterschiedlich lokalisierten Entmarkungsherde ein breites Spektrum bietet, zeigen Klinik und Verlauf doch einige Charakteristika. So sind neben kognitiven Störungen, deren Spannweite von leichten Konzentrationsstörungen bis hin zur Demenz reicht, vor allem fokale neurologische Ausfälle typisch für die PML. Am häufigsten sind Mono- oder Hemiparesen, Sprachdefizite, aber auch Visusdefizite. Wir haben mehrere blinde Patienten mit PML gesehen. Die Ausfälle können isoliert als diskrete Koordinationsstörungen beginnen

und rasch zu erheblichen Behinderungen führen. Epileptische Anfälle sind möglich. Sensibilitätsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen sind dagegen selten und sprechen eher für eine zerebrale Toxoplasmose.

Diagnostik

Besteht der klinische Verdacht auf eine PML, sollte dieser rasch objektiviert werden. Im CCT werden die (hypodensen) Läsionen nur unzureichend dargestellt. Das MRT ist sowohl hinsichtlich Zahl als auch Größe der Läsionen viel sensitiver. Es offenbart meist in T2-Wichtung und in der FLAIR-Sequenz signalintense Herde, die in T1-Wichtung hypointens sind und meist ohne Gadolinium-Enhancement oder Masseneffekt bleiben. Unter ART sind jedoch inflammatorische Verläufe mit teilweise deutlichem Enhancement möglich (siehe *Immunrekonstitutionssyndrom*). Typischerweise bleibt die graue Substanz ausgespart – es handelt sich ja um eine „Leuko“-Enzephalopathie. Die Läsionen sind fast immer asymmetrisch.

Die Abgrenzung von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem Lymphom ist mit dem MRT meist gut möglich. Die riesigen, flächigen Läsionen über eine ganze Hemisphäre, wie sie oft in Lehrbüchern zu sehen sind, sind allerdings keineswegs obligat. Jede PML fängt klein an – sehr diskrete, lokalisierte, solitäre Läsionen kommen durchaus vor und schließen die Diagnose nicht aus. Die PML kann überall im Gehirn lokalisiert sein, Prädilektionsstellen gibt es nicht. Oft sind die Herde parieto-okzipital oder periventrikulär gelegen, aber auch das Kleinhirn kann betroffen sein. Wichtig ist, dass ein mit der PML vertrauter Radiologe oder Kliniker die Bilder beurteilt. Schwierig wird selbst für diese die Abgrenzung der PML gegenüber einer HHV-6-Infektion (Caserta 2004) oder auch einer HIV-bedingten Leukoencephalopathie (Langford 2002).

Die klinisch-radiologische Diagnose ist deshalb nicht beweisend. Wichtig ist eine Liquoruntersuchung. Hier fehlen meist, sofern keine Koinfektionen bestehen, die unspezifischen Entzündungszeichen. Allerdings ist das Gesamteiweiß meist geringgradig erhöht. Eine Pleozytose liegt dagegen nur selten vor, und mehr als 100/3 Zellen sprechen eher gegen eine PML. Der Liquor sollte auf JCV untersucht bzw. in ein JCV-erfahrenes Labor geschickt werden. Neuere PCR-Techniken besitzen eine Sensitivität von rund 80 % bei einer Spezifität von weit über 90 %.

Bei klinisch-radiologischem Verdacht und positiver JCV-PCR ist die Diagnose sehr wahrscheinlich. Eine Hirnbiopsie ist dann überflüssig. Eine negative PCR schließt die PML allerdings nicht sicher aus. Die Höhe der JCV-Viruslast variiert stark und korreliert nicht mit dem Ausmaß der Läsionen (Eggers 1999, Garcia 2002, Bossolasco 2005). Viele Patienten mit PML haben unter ART eine niedrige oder nicht detektierbare JCV-Viruslast im Liquor (Bossolasco 2005). Hier kann in Einzelfällen doch eine stereotaktische Hirnbiopsie notwendig werden.

Therapie

Eine spezifische PML-Therapie gibt es bis heute nicht. Foscarnet, Interferon, Immunstimulatoren, Steroide oder Cytosin-Arabinosid (Hall 1998) sind wirkungslos. Dies gilt wahrscheinlich auch für Cidofovir und Camptothecin, die beide noch immer gelegentlich diskutiert werden. Camptothecin hemmt als Alkaloid-Zytostatikum die Topoisomerase I, ein nukleäres Enzym, das für die JCV-Replikation benötigt wird (O'Reilly 1997). Es existieren Fallbeispiele und eine kleine Fallserie, in der sich 3 von 12 Patienten unter dem Camptothecin-Derivat Topotecan klinisch besserten (Vollmer-Haase 1997, Royal 2003). Ein Patient starb unter Topotecan, das überdies eine beachtliche Hämatotoxizität hat. Ergebnisse randomisierter Studien fehlen, außerhalb von Studien ist dieser Ansatz sicher nicht zu empfehlen. Dem Nukleotid-

analogon Cidofovir, das für die CMV-Retinitis zugelassen ist, waren zum Teil positive Effekte zugeschrieben worden. Eine Analyse von 370 Patienten aus mehreren Studien (De Luca 2008) zeigte kürzlich allerdings ebenso wenig einen Benefit wie eine eigene retrospektive Studie an 35 Patienten. In dieser war der Einsatz Cidofovirs sogar mit einer schlechteren Prognose assoziiert, was allerdings eher reflektiert, dass Cidofovir vor allem bei progredienten Verläufen eingesetzt wurde (Wyen 2004). Zusammenfassend gibt es derzeit keine Argumente mehr für Cidofovir.

In den letzten Jahren sind auch 5-HT_{2A}-Inhibitoren bzw. Serotonin-Rezeptor-Antagonisten diskutiert worden. Der serotonerge Rezeptor 5HT_{2A}R ist ein Rezeptor für JC-Viren, um menschliche Gliazellen infizieren zu können (Elphick 2004); die Blockade könnte somit ein therapeutisches Ziel darstellen. Fallbeispiele gibt es u. a. für einige Neuroleptika wie Risperidon und Mirtazapin, die serotonerge Rezeptoren blockieren (Verma 2007, Focosi 2007+2008, Cettomai 2009). Kontrollierte Studien fehlen allerdings. Dies gilt auch für Mefloquin (Brickelmeier 2009).

Es bleibt daher absolut vorrangig, bei jeder PML die ART zu optimieren. Die Wiederherstellung der JCV-spezifischen Immunantwort, die im Rahmen der Immunrestitution oft zu beobachten ist, bestimmt den weiteren Verlauf entscheidend mit (Khanna 2009, Marzocchetti 2007+2009, Gasnault 2011). Unsere frühe Beobachtung, dass sich die Prognose unter ART signifikant verbessert (Albrecht 1998), wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt (Clifford 1999, Dworkin 1999, Gasnault 1999+2008, Tantisiriwat 1999, Berenguer 2003, Khanna 2009). Schon angesichts eines in vitro demonstrierten Synergismus von HIV und JCV sollte zumindest HIV maximal supprimiert werden. Zwar sind auch progrediente Verläufe unter ART möglich, doch bleibt sie bis heute die einzige wirkliche Hoffnung für die Patienten. Eine neuere Studie zeigt, dass vor allem liquorgängige Substanzen verwendet werden sollten, wie AZT, FTC, Abacavir, Nevirapin und Lopinavir (Gasnault 2008). Ob eine intensive ART mit mehr als drei Substanzen Sinn macht, ist nicht bewiesen (Gasnault 2011).

Therapie/Prophylaxe der PML

Akuttherapie	
Therapie der Wahl	ART
	Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrestitution!!! Möglichst liquorgängige Substanzen integrieren
Experimentell	Außerhalb von Studien nichts zu empfehlen, evtl. Risperidon, Mirtazapin
Prophylaxe	Nicht vorhanden

Prophylaxe

Gibt es nicht. Auch eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich.

Literatur

- Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998, 12:1149-1154.
- Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001, 7:323-8.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1047-52.
- Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1998, 44:341-9.
- Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis* 2005, 40:738-44.

- Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:1840-9.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood* 2009 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep* 2004, 6: 316-321.
- Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009, 66:255-8.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999, 52:623-5.
- De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008, 22:1759-67.
- Du Pasquier RA, Koralmik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:25-31.
- Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of HIV-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis* 1999, 180:621-5.
- Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy – a longitudinal study. *J Infect Dis* 1999, 180:1690-4.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCv, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306:1380-3.
- Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009, 199:77-83.
- Falcó V, Olmo M, del Saz SV, et al. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J AIDS* 2008, 49:26-31.
- Focosi D, Kast RE, Maggi F, Ceccherini-Nelli L, Petrin M. Risperidone-induced reduction in JC virusuria as a surrogate marker for efficacy against progressive multifocal leukoencephalopathy and hemorrhagic cystitis. *J Clin Virol* 2007; 39:63-4.
- Focosi D, Kast RE, Maggi F, et al. 5-HT2a inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: old drugs for an old disease. *J Infect Dis* 2008, 197:328.
- Garcia De Viedma D, Diaz Infantes M, Miralles P, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1568-75.
- Gasnault J, Lanoy E, Bentata M, et al. Intracerebral penetrating ART are more efficient on survival of HIV+ patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (ANRS CO4 – FHDH). Abstract 385, 15th CROI 2008, Boston.
- Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related PML on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 1999, 5:421-9.
- Gasnault J, Costagliola D, Hende-Chavez H, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011, 6:e20967.
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:1345-51.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1142-4.
- Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1459-66.
- Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JC virus-specific immune responses in human immunodeficiency virus type 1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 2009, 83:4404-11
- Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1019-29.
- Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 1992, 5:49-73.
- Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010, 61:35-47.
- Marzocchetti A, Sanguinetti M, Giambenedetto SD, et al. Characterization of JC virus in cerebrospinal fluid from HIV-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: insights into viral pathogenesis and disease prognosis. *J Neurovirol* 2007;13:338-46.
- Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2009, 73:1551-8.
- O'Reilly S. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 350:291.
- Royal W 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9:411-9.
- Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009 Jan 7. [Epub ahead of print]
- Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1152-4.
- Verma S, Cikurel K, Koralmik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007;196:709-11.
- Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 349:1366.
- Wyen C, Hoffmann C, Schmeier N, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on highly active antiretroviral therapy: survival and risk factors of death. *J AIDS* 2004, 37:1263-1268.
- Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006, 354:924-33.

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien treten auch bei relativ gutem Immunstatus (über 200 CD4-Zellen/ μ l) auf; die Assoziation mit einer Immunschwäche ist nicht zwingend, und der Rückgang der Inzidenz ist durch ART moderater als bei anderen OI. AIDS-definierend sind ausschließlich wiederholte, radiologisch (und!) kulturell nachgewiesene akute Pneumonien (mehr als eine in den letzten 12 Monaten). Zu unterscheiden ist wie auch bei HIV-negativen Patienten zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien. Vor allem bei ambulant erworbenen Pneumonien sollte eine Reiseanamnese erhoben werden.

Die häufigsten Erreger ambulant erworbener Pneumonien sind bei HIV-Patienten Pneumokokken und *Hämophilus influenzae*. Vor allem bei jüngeren Patienten spielen Mykoplasmen eine wichtige Rolle. Klebsiellen, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* sind weitere häufige Keime. Legionellen sind eher selten. Intravenös Drogenabhängige haben deutlich häufiger ambulant erworbene Pneumonien als andere Patienten-Gruppen. Alkoholabusus und vorbestehende Lungenerkrankungen sind weitere Risikofaktoren (Grau 2006), in der SMART-Studie waren es vor allem Therapiepausen und Nikotinabusus (Gordin 2008). Nikotinkarenz reduziert das Risiko bakterieller Pneumonien deutlich (Bénard 2010). Frühe Berichte zu einer erhöhten Inzidenz bakterieller Pneumonien unter einer T-20 haltigen ART haben sich nicht bestätigt (Trottier 2005, Kousignian 2010). Niedrige CD4-Zellen und eine bestehende Leberzirrhose sind wichtige Risikofaktoren für schwere Verläufe (Manno 2009, Madeddu 2010).

Nosokomiale Pneumonien werden häufig durch typische Hospitalkeime (Klebsiellen, Staphylokokken oder *Pseudomonas*) verursacht (Franzetti 2006). Hier sollte die Therapie an die lokale Resistenzlage und Erfahrungen angepasst werden (Gant 2000, Vogel 2000).

Klinik/Diagnostik

Akut auftretendes, meist hohes Fieber sowie Husten mit Auswurf sind typisch. Die Atmung schmerzt durch die Begleitpleuritis, eine richtige Dyspnoe besteht jedoch selten. Mit der Auskultation der Infiltrate gelingt die Abgrenzung zur PCP fast immer. Wenn man etwas hört, ist es keine PCP! Der Röntgen-Thorax sichert die Diagnose. Das CRP ist deutlich erhöht, die LDH meist normal. Blutkulturen sollten vor Therapiebeginn und bei Temperaturen über 38,5 Grad mehrfach abgenommen werden. Hauptprobleme der Blutkultur sind die Dauer der Diagnostik (24–48 Stunden) und eine relativ geringe Sensitivität. Die Kultur ist allerdings das einzige Verfahren, das eine Resistenztestung erlaubt. Eine Sputumprobe ist eine einfache Methode, mit der die Ätiologie in rund der Hälfte der Fälle festgestellt werden kann – ihr Nutzen insgesamt ist jedoch umstritten, das Ergebnis hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers ab (Cordero 2002). Dies gilt auch für den Pneumokokken-Antigen-Nachweis im Urin und die Diagnostik auf andere spezifische Erreger, welche in den aktuellen S3-Leitlinien nicht empfohlen werden (Tessmer 2010).

Therapie

Allgemeines

Die Behandlung bakterieller Pneumonien bei HIV-Patienten gleicht der von HIV-negativen Patienten. Die Therapie sollte empirisch beginnen, eine Sputum- bzw. Blutkultur nicht abgewartet werden. Meist kann man ambulant behandeln. Patienten mit schlechtem Immunstatus unter 200 CD4-Zellen/ μ l sollten stationär aufgenommen

men werden (Madeddu 2010). Dies gilt auch für Patienten mit sehr hohem Fieber (über 39,5 Grad), schlechter Compliance, Zeichen der Organinsuffizienz, ZNS-Störungen (Verwirrung) oder Störungen der Vitalzeichen (Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie) sowie ältere Patienten (über 65 Jahre).

Bei allen Patienten sollte auf eine ausreichende Hydratation Wert gelegt werden. Ambulant heißt das: Viel trinken (über 2 l täglich). Eine supportive Therapie mit Expektorantien bzw. Mukolytika wie N-Acetylcystein oder Antitussiva ist umstritten. Unter einer suffizienten Therapie ist eine Besserung innerhalb von 48–72 Stunden zu erwarten. Bei Patienten mit persistierendem Fieber, insbesondere bei deutlich immunkompromittierten, muss spätestens nach 72 Stunden die bisherige Therapie überdacht werden. Zu beachten ist, dass die gängigen Firstline-Therapien nicht gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirken.

Medikation

Diverse Substanzen sind ambulant möglich. Selbst Penicillin ist gerechtfertigt – die Resistenzrate der Pneumokokken liegt in Deutschland bei 2 %. Bei *Hämophilus influenza* liegen die Raten allerdings bei bis zu 10 %, auch ist dieser Keim nur schwach empfindlich. Zudem bestehen bei HIV-Patienten häufig Allergien.

Ungezielte Therapie/Prophylaxe der AMBULANT erworbenen bakteriellen Pneumonie

(Tagesdosierungen) – es bestehen erhebliche Preisunterschiede!

Ambulant		Dauer: 7–10 Tage
Leicht	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan® 3 x 1 Tbl. à 875/125 mg
Leicht	Clarithromycin	Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Leicht	Roxithromycin	Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg
Leicht	Cefuroxim	Zinnat® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Leicht	Cefpodoxim	Orelox® 2 x 1 Tbl. à 200 mg
Stationär		
Schwer	Piperacillin (+ Tazobactam) + Makrolid	Tazobac® 3 x 1 Inf-Fl. à 4,5 g i.v. plus Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg oder Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Schwer	Ceftriaxon + Makrolid	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v. plus Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg oder Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Schwer	Cefuroxim + Makrolid	Zinacef® 3 x 1 Inf-Fl. à 1,5 g i.v. plus Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg oder Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Prophylaxe	Impfung (Pneumokokken-Polysaccharid)	Pneumovax 23 Fertigspritze® i.m.

Aminopenicilline sind auch gegen *Hämophilus influenza* und viele gramnegative Keime wirksam. Sofern mit Clavulansäure kombiniert, verursachen sie allerdings vermehrt gastrointestinale Beschwerden.

Neuere orale Cephalosporine haben ein erweitertes Spektrum gegen gramnegative Keime bei guter Wirksamkeit gegen Pneumokokken und *Hämophilus*. Sie sind allerdings vergleichsweise teuer.

Makrolide haben Vorteile bei atypischen Erregern wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Allerdings nimmt der Anteil makrolidresistenter Pneumokokken in Deutschland zu (ca. 14 %). Es bestehen Schwächen bei *Hämophilus*-Stämmen. Bei Chinolonen ist zu beachten, dass Ciprofloxacin gegen zahlreiche wichtige Keime keine oder nur eine schwache Wirkung hat. Verwendet werden sollten nur neuere Chinolone. Die Indikation von Moxifloxazin wurde allerdings Anfang 2009 aufgrund seltener Haut- und Leberreaktionen deutlich eingeschränkt (Rote Hand Brief unter <http://www.akdae.de/20/40/20090119.pdf>).

Bei stationärer Aufnahme bietet sich anfangs die intravenöse Gabe an. Es sollten zwei Antibiotika kombiniert werden. Die gezielte Therapie bei Erregernachweis, insbesondere aber die Therapie nosokomialer Pneumonien sollte sich an der örtlichen Resistenzlage und den Empfehlungen des örtlichen Mikrobiologen orientieren.

Prophylaxe

Die Pneumovax®-Impfung ist ein wirksamer Schutz. Sie sollte bei allen HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l eingesetzt werden. Wahrscheinlich hat sie aber auch schon bei niedrigeren CD4-Zellen einen protektiven Effekt (Penaranda 2007). Auch wenn sie nicht alle Pneumonien verhindert, scheint sie sich insgesamt günstig auf den Verlauf auszuwirken (Imaz 2009).

Literatur

- Bénard A, Mercié P, Alioum A, et al. Bacterial Pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. *PLoS One* 2010, 5:e8896.
- Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21:362-7.
- Franzetti F, Grassini A, Piazza M, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in HIV-infected patients: risk factors for adverse outcome and implications for rational empiric antibiotic therapy. *Infection* 2006;34:9-16.
- Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6:226-33.
- Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:630-6.
- Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1533-40.
- Imaz A, Falcó V, Peñaranda M, et al. Impact of prior pneumococcal vaccination on clinical outcomes in HIV-infected adult patients hospitalized with invasive pneumococcal disease. *HIV Med* 2009, 10:356-63.
- Kousignian I, Launay O, Mayaud C, et al. Does enfuvirtide increase the risk of bacterial pneumonia in patients receiving combination antiretroviral therapy? *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:138-44.
- Madeddu G, Fiori ML, Mura MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010 Feb 11. [Epub ahead of print]
- Manno D, Puoti M, Signorini L, et al. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis. *Infection* 2009, 37:334-9.
- Penaranda M, Falco V, Payeras A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;45.
- Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 2002, 16:85-95.
- Tessmer M. Ambulant erworbene untere Atemwegsinfektionen/ambulant erworbene Pneumonien bei erwachsenen Patienten. *Arzneimitteltherapie* 2010;28:60-7.
- Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *JAIDS* 2005, 40:413-21.
- Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. *Chemotherapie Journal* 2000, 1:3-23

Kryptosporidien

Die Kryptosporidiose ist eine parasitäre, fäkal-oral übertragene Darmerkrankung, die vor allem durch das Protozoen *Cryptosporidium parvum* (2 Genotypen existieren, Genotyp 1 wird auch als *C. hominis* bezeichnet) hervorgerufen wird. Es können sowohl immunkompetente als auch immungeschwächte Menschen betroffen sein (Review: Chen 2002). Seit der Erstbeschreibung 1976 zählen Kryptosporidien zu den wichtigsten Durchfallkeimen weltweit. Haupt-Infektionsquellen dieses intrazellulären Parasiten sind Tiere, kontaminiertes Wasser und Nahrungsmittel. Die Inkubationszeit beträgt etwa 10 Tage. Während die Diarrhoen bei HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l meist nach wenigen Tagen verschwinden, kann die Kryptosporidiose bei massivem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/ μ l) durch Wasser- und Elektrolytverluste chronisch werden (Colford 1996). Die chronische – nicht die akute! – Kryptosporidiose ist AIDS-definierend.

Klinik

Die wässrigen Diarrhoen können so stark sein, dass sie über Elektrolytverlust und Exsikkose zum Tode führen. 20 Stuhlentleerungen pro Tag sind nicht selten. Meist bestehen Tenesmen, oft Übelkeit und Erbrechen. Allerdings ist die Variabilität der Symptome groß. Fieber fehlt meistens. Gelegentlich kommt es zu einem Befall der Gallengänge mit erhöhten Gallenenzymen. Auch Pankreatitiden sind möglich.

Diagnostik

Wichtig ist, dass das Labor bei der Versendung der Stuhlproben explizit auf den Verdacht hingewiesen wird. Andernfalls werden Kryptosporidien meist übersehen. Wenn das Labor Erfahrung hat und den richtigen Tip erhält, reicht meist schon eine Stuhlprobe für den Nachweis. Antikörper oder sonstige Diagnostik helfen dagegen nicht weiter. Differentialdiagnostisch kommen alle Durchfallkeime in Frage.

Therapie

Bei gutem Immunstatus sind die Diarrhoen selbstlimitierend; wird ein schlechter Immunstatus durch ART verbessert, führt dies oft zu einer Heilung (Carr 1998, Miao 2000). Zusätzlich sollten Loperamid und/oder Tinctura opii simplex (BTM-Rezept, Maximaldosen „ausreizen“!) gegeben werden. Ist dies nicht erfolgreich, sollten andere Durchfallmittel, eventuell auch Sandostatin®, probiert werden. Auf eine gute Hydratation ist zu achten – gelegentlich sind Infusionen notwendig.

Eine anerkannte, spezifische Therapie existiert nicht (Reviews: Abubakar 2007, Pantenburg 2009). Wir haben gute Erfahrungen mit Nitazoxanid (Cryptaz™) gemacht. Dieses Antihelminthikum war in einer kleinen, randomisierten Studie wirksam (Rossignol 2001). Nitazoxanid wurde 2005 in den USA für Kryptosporidien-assoziierte Durchfälle bei Immunkompetenten zugelassen. Für AIDS-Patienten gibt es keine Zulassung, bei HIV-infizierten Kindern mit Kryptosporidien war es in einer doppelblind-randomisierten Studie ohne jede Wirkung (Amadi 2009).

Rifaximin (Xifaxan™, 200 mg) ist ein nicht-resorbierbares Rifampicin-Derivat, das in den USA als Durchfallmittel bereits zugelassen ist. Erste Daten bei AIDS-Patienten sind vielversprechend (Gathe 2008).

Paromomycin (Humatin®), ein nicht-resorbierbares Aminoglykosid-Antibiotikum, hatte in kleinen, unkontrollierten Studien einen günstigen Effekt auf die Diarrhoen (White 2001). In einer doppelblind-randomisierten Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil gegenüber Placebo (Hewitt 2000). Möglicherweise gibt es aber einen gewissen Effekt in Kombination mit Azithromycin (Smith 1998).

Therapie/Prophylaxe der Kryptosporidien (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Symptomatisch	Loperamid + Opiumtinktur	Imodium® 2–6 x 1 Kps. à 2 mg oder Imodium Lösung® 2–6 x 10 ml und/oder Tinctura opii simplex 1% = 4 x 5–15 Tropfen
Symptomatisch	Octreotid	Sandostatin Injektionslsg.® 2–3 x 1 Amp à 50 µg s.c. (Dosis nur langsam steigern)
Heilversuch	Nitazoxanid	Cryptaz™ 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Heilversuch	Rifaximin	Xifaxan™ 2 x 2 Tbl. à 200 mg
Heilversuch	Paromomycin + Azithromycin	Humatin Pulvis® 3 x 1 Btl. à 1 g plus Ultreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg
Prophylaxe		Expositionsprophylaxe: Kein Leitungswasser trinken

Prophylaxe

Eine anerkannte Prophylaxe existiert nicht, obwohl in retrospektiven Studien Rifabutin und Clarithromycin protektiv waren (Holmberg 1998). Wichtiger ist, dass Patienten in Ländern mit Hygiene-Problemen kein Leitungswasser trinken. Der Kontakt zu menschlichen und tierischen Fäkalien sollte vermieden werden. Wir haben außerdem die Erfahrung gemacht, dass Patienten vorwiegend im Sommer erkranken, und zwar oft nach einem Bad in Flüssen wie Isar oder Elbe. Kryptosporidien sind gegen die meisten Desinfektionsmittel resistent. Im Krankenhaus reichen jedoch die üblichen Hygienemaßnahmen (Handschuhe) aus. Die Patienten brauchen nicht isoliert zu werden, sollten aber besser nicht mit anderen immunsupprimierten Patienten zusammengelegt werden.

Literatur

- Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:387-93.
- Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360:1375-1380.
- Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* 2009, 9:195.
- Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61.
- Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346: 1723-31.
- Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, et al. Cryptosporidiosis among patients infected with HIV. Factors related to symptomatic infection and survival. *Am J Epidemiol* 1996, 144:807-16.
- Gathe JC Jr, Mayberry C, Clemmons J, Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J AIDS* 2008, 48:363-4.
- Griffiths JK. Treatment for AIDS-associated cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1998, 178:915-6.
- Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. *Clin Inf Dis* 2000, 31:1084-92.
- Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. *JAMA* 1998, 279:384-6.
- Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 124-9.
- Pantenburg B, Cabada MM, White AC Jr. Treatment of cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7:385-91.
- Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001, 184:103-6.
- Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998, 178:900-3.
- White AC, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. *Clin Inf Dis* 2001, 32:1516-7.

Kryptokokken

Infektionen durch den Hefepilz *Cryptococcus neoformans* sind gefürchtet, wenn auch in Europa selten. In den USA und in Südostasien sind sie sehr viel häufiger und gehören weltweit zu den wichtigsten AIDS-definierenden Erkrankungen. *C. neoformans* wird wahrscheinlich per Inhalation übertragen. Vogelkot ist ein wichtiges Erregerreservoir. Die Lungeninfektion verläuft bei immunkompetenten Personen gelegentlich inapparent, bei HIV-Patienten ist sie fast immer der Beginn einer disseminierten Erkrankung. Der wesentliche Manifestationsort neben den Lungen ist, nach hämatogener Streuung, das ZNS. Eine Liquoruntersuchung ist daher bei jedem Erkrankungsverdacht obligat. Allerdings kommen auch isolierte Hautmanifestationen und Lymphadenitiden vor. Andere Organbeteiligungen mit ossärem, urogenitalem oder gastrointestinalem Befall sind eher selten.

Die Kryptokokkose tritt fast immer bei massiver Immunschwäche auf. In einer Fallsammlung von 114 Patienten in Deutschland hatten 87 % weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l, der Median lag bei 30/ μ l (Weitzel 1999). Die Kryptokokkose wird außerdem relativ häufig im Rahmen eines IRIS gesehen.

Unbehandelt verläuft die Kryptokokkose tödlich. Die Therapie ist kompliziert, langwierig und nur stationär zu empfehlen. Rezidive waren früher häufig (mindestens 15 %), sind durch ART heute aber seltener. Die Prognose hat sich deutlich verbessert, die Mortalität ist von 64 auf 15/100 Personenjahre gesunken – bei allerdings gleich bleibender Frühmortalität (Lortholary 2006).

Klinik

Die *ZNS-Manifestation* mit einem enzephalitischen Bild ist am häufigsten (ca. 80 %). Kopfschmerzen, Fieber und innerhalb weniger Tage zunehmende Bewusstseinsstörungen (Verwirrung) sind typisch. Mitunter bestehen auch Gang-, Hör- oder Visusstörungen sowie Paresen, vor allem der Hirnnerven. Fast immer ist der Hirndruck erhöht. Eine meningeale Reizsymptomatik fehlt dagegen meist. Im Rahmen eines IRIS ist die Klinik oft untypisch und durch Abszedierungen gekennzeichnet (Manfredi 1999).

Bei *pulmonalem Befall* bestehen Symptome einer atypischen Pneumonie mit unproduktivem Husten und Brustschmerzen. *Hautläsionen* können anfangs wie Mollusken aussehen, die später zu größeren ulzerativen Läsionen konfluieren.

Diagnostik

Eine Kryptokokkose ist akut lebensbedrohlich, die Mortalität liegt zwischen 6 und 25 % (Saag 2000). Es darf keine Zeit vertan werden. Bei jedem Verdacht, zum Beispiel bei positivem Kryptokokken-Antigen-Test, müssen vor allem Lunge (HR-CT!) und ZNS (MRT Kopf!) zügig untersucht werden.

Das Spektrum im HR-CT der Lunge ist vielfältig: Verstreute, kleine Herde wie bei TBC sind möglich, ebenso scharf abgrenzbare, an Bronchopneumonien erinnernde Infiltrate. Kavernen-Bildungen, auch Bronchiektasen kommen vor. Es sollte daher versucht werden, den Erreger über eine BAL eindeutig zu identifizieren.

Das MRT ist im Gegensatz zur Toxoplasmose und zum zerebralen Lymphom oft unauffällig, und einzelne oder multiple Massenzionen (Kryptokokkome) sind sehr selten. Dennoch ist der Hirndruck bei Patienten oft erhöht. Eine Funduskopie (Papillenödem?) sollte rasch gemacht werden.

Wichtigste Untersuchung ist dann die Liquorpunktion (nach Funduskopie und MRT!). Sie bringt mit einem Tuschepräparat fast immer die Diagnose. Auch bei pul-

monaler oder anderer Lokalisation muss der Liquor untersucht werden, um einen ZNS-Befall auszuschließen. Cryptococcus-Antigen im Blut (Titer > 1:8) ist ein guter Parameter und sollte immer bestimmt werden, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen unter 100/µl (Jarvis 2011), Blutkulturen sind ebenfalls oft positiv. Bei kutanem Befall wird die Diagnose zumeist nur bioptisch gestellt.

Therapie

Bei ZNS-Befall ist akut eine Kombination mehrerer Antimykotika dringend zu empfehlen. Auf die Akuttherapie folgt eine Erhaltungstherapie mit Fluconazol (Saag 2000). Fluconazol alleine als Akuttherapie reicht nicht, auch nicht in hohen Dosen, wie kürzlich noch einmal zwei randomisierte Studien aus Afrika zeigten. In diesen lag die Mortalität der Kryptokokkenmeningitis bei 54–59 % in den ersten Wochen (Longley 2008, Makadzange 2009).

Kombinationen verhindern Resistenzen und erlauben eine Verkürzung der Akuttherapie auf vier bis sechs Wochen. Welche Kombination verwendet werden soll, ist nicht geklärt. In Deutschland setzen einige Experten bei ZNS-Befall eine Dreifach-Kombination aus Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol ein. Die Raten einer Vollremission liegen bei etwa 80 % (Weitzel 1999) und damit möglicherweise etwas höher als unter der in den USA bevorzugten Duotherapie mit Amphotericin B und Flucytosin (van der Horst 1997). Eine vergleichende Studie, die die Dreifachtherapie begründen würde, existiert freilich nicht.

In einer kleinen, randomisierten Studie aus Thailand an 64 Patienten war allerdings die Kombination aus Amphotericin B und Flucytosin am effektivsten – gemessen an der Kryptokokken-Clearance im Liquor (Brouwer 2004). Sie war sogar signifikant besser als die Dreifachtherapie oder auch Amphotericin B und Fluconazol.

Amphotericin in der Dosis von 1 mg/kg ist möglicherweise etwas effektiver als 0,75 mg/kg, wahrscheinlich aber auch toxischer (Bicanic 2008). Wenn Amphotericin B nicht verfügbar ist, ist die Kombination aus Flucytosin und Fluconazol besser als Fluconazol allein (Nussbaum 2010).

Dennoch: Angesichts der Toxizität von Flucytosin (das es hierzulande nur noch als Infusion und nicht mehr in Tablettenform gibt) favorisieren wir die Kombination aus Amphotericin B und Fluconazol. In einer Phase II-Studie war dabei eine hohe Dosis von 800 mg Fluconazol/Tag am wirksamsten (Pappas 2009). Eine neuere Studie zeigte, dass Fluconazol in seiner Wirkung mit Flucytosin vergleichbar ist, wenn es ausreichend hoch dosiert wird (Loyse 2012). Liposomales Amphotericin (Ambisome®) ist – abgesehen von einer deutlich geringeren Toxizität – wahrscheinlich etwas wirkungsvoller als konventionelles Amphotericin B (Leenders 1997, Hamill 1999). Die Therapie ist jedoch auch bei Ambisome®-haltigen Kombinationen sehr toxisch. Tägliche Kontrollen von Nieren- und Leberwerten, Blutbild und Elektrolyten sind zu empfehlen. Fluconazol sollte insbesondere bei verwirrten Patienten als Infusion gegeben werden.

Wir fangen außerdem noch während der Akuttherapie mit einer ART an. Vorsicht dabei mit Tenofovir – wir haben ein dialysepflichtiges Nierenversagen unter Tenofovir und Amphotericin gesehen. Es besteht auch ein hohes IRIS-Risiko. Ob die frühe ART sinnvoll ist, wird deshalb unterschiedlich bewertet. In ACTG 5164 war sie von Vorteil (Zolopa 2009), in einer afrikanischen Studie (an allerdings schon zu Beginn schwer kranken Patienten) wurde unter sofortiger ART eine erhöhte Mortalität in den ersten Wochen beobachtet (Makadzange 2010).

Bei isoliert pulmonalem Befall (Liquor negativ!) oder anderen extrazerebralen Manifestationen behandeln wir ebenfalls ohne Flucytosin und beenden die Akuttherapie mit Amphotericin B und Fluconazol schon nach zwei statt nach vier

Wochen. Einen positiven Kryptokokken-Antigen-Test ohne Nachweis für ZNS-, Lungen- oder andere Infektion würden wir nur mit Fluconazol behandeln. Der Therapieerfolg wird klinisch und mit wiederholten Lumbalpunktionen überwacht. Nach zwei Wochen ist der Liquor in 60 % negativ (Saag 2000). Ist dies der Fall, frühestens aber nach vier Wochen, kann auf eine Erhaltungstherapie umgestellt werden. Je schneller der Liquor negativ ist, desto besser ist die Prognose (Bicanic 2009, Chang 2012). Bei erhöhtem Hirndruck kann eine Liquordrainage notwendig werden (Graybill 2000), Steroide sind ohne Effekt (Saag 2000).

Therapie/Prophylaxe der Kryptokokkose (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen), zur Applikation siehe unbedingt auch Medikamententeil

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens sechs Wochen
Therapie der Wahl	Amphotericin B	Amphotericin B® 1 x 0.5–0.75 mg/kg oder AmBisome® 1 x 3 mg/kg (Zubereitung via Apotheke) plus
	+ Fluconazol	Diflucan® 2 x 1 Inf.-Flasche à 200 mg i.v. oder Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada® 2 x 1 Kps. à 200 mg plus
	+ Flucytosin*	Ancotil® 4 x 1 Inf.-Flasche à 250 ml (2,5 g) i.v. (= 100–150 mg/kg verteilt auf 4 Einzelgaben)
Erhaltungstherapie		Absetzen ab > 200 CD4-Zellen/ μ l > 6 Monate mgl.
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada® 1 x 1–2 Kps. à 200 mg
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 2 Kps. à 100 mg
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

*Anmerkung: Wir lassen das Flucytosin meist weg. Die tägliche Fluconazoldosis sollte dann 800 mg betragen. Stattdessen fangen wir noch während der Akuttherapie bei den fast immer unbehandelten Patienten mit einer ART an.

Prophylaxe

Die Exposition ist kaum zu verhindern. Eine Primärprophylaxe wird nicht empfohlen, da selbst in Endemiegebieten wie Thailand ein Überlebensvorteil ausblieb (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002). Eine große Studie aus Uganda zeigte hingegen einen protektiven Effekt bei insgesamt 1.519 Kryptokokken-AG-negativen HIV-Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen. Von insgesamt 19 Episoden traten 18 unter Placebo und nur eine unter Fluconazol auf (Parkes-Ratanshi 2011). Allerdings wurde auch in dieser Studie das Gesamtüberleben nicht verbessert.

Die Sekundärprophylaxe bzw. Erhaltungstherapie besteht aus Fluconazol, das deutlich wirksamer als Itraconazol ist. In einer großen, randomisierten Studie betrug die Rezidivrate unter Fluconazol nur 4 % gegenüber 23 % unter Itraconazol (Saag 1999). Fluconazol kann wahrscheinlich, wie einige Studien nahelegen (Aberg 2002, Kirk 2002, Vibhagool 2003, Mussini 2004), bei ausreichender Immunrestitution (über 100 CD4-Zellen, Viruslast drei Monate unter der Nachweisgrenze) und nach mindestens sechs Monaten Erhaltungstherapie abgesetzt werden. Zuvor sollte sicherheitshalber das Cryptococcus-Antigen kontrolliert werden (Mussini 2004). Bei positivem Antigen, das insbesondere bei hohen Titern mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist (Lortholary 2006), wird die Therapie fortgesetzt.

Literatur

- Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to ART. *J Infect Dis* 2002, 185:1179-82.
- Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis* 2009, 49:702-9.
- Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47:123-30.
- Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-7.
- Chang C, Dorasamy A, Elliot J, et al. HIV+ Patients with CM Who Attain CSF Sterility Pre-cART Commencement Experience Improved Outcomes in the First 24 Weeks. Abstract 955, 19th CROI 2012, Seattle.CM
- Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002, 34:277-84.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
- Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161.
- Jarvis JN, Percival A, Bauman S, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011, 53:1019-23.
- Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50.
- Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997, 11:1463-71.
- Longley N, Muzoora C, Taseera K, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1556-61.
- Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 20:2183-91.
- Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2012, 54:121-8.
- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8.
- Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 1999, 148:73-8.
- McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56.
- Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with HAART: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004, 38:565-71.
- Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010, 50:338-44.
- Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1775-83.
- Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:933-41.
- Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999, 28:291-6.
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000, 30:710-8.
- van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the AIDS. *N Engl J Med* 1997, 337:15-21.
- Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients treated with HAART: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003, 36:1329-31.
- Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.

Salmonellen-Septikämie

Die Infektion mit nicht-typhoiden Salmonellenarten, die bei Gesunden in der Regel lediglich eine Enteritis verursachen, können bei immunsupprimierten Patienten schwere Septikämien zur Folge haben (Jacobs 1985). Interessanterweise sind es offenbar gerade hohe Salmonella-Antikörper-Titer, die die zelluläre Immunantwort stören (MacLennan 2010). Wichtigstes Erregerreservoir sind Nahrungsmittel, vor allem Geflügel. Rezidivierende, nicht-typhoide Salmonellen-Septikämien gelten als AIDS-definierend. In Mitteleuropa sind Salmonellen-Septikämien bei HIV-Patienten selten und machen weniger als 1 % aller AIDS-Fälle aus. In der Schweizer Kohorte wurden bei über 9.000 HIV-Patienten über einen Zeitraum von neun Jahren nur 22 Fälle rekurrenter Salmonellosen dokumentiert (Burckhardt 1999).

In Südeuropa oder Afrika viel häufiger, sind Salmonellosen in einigen Regionen bei HIV-Patienten sogar die am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger (Gordon 2008). In einer Studie aus Thailand an Patienten mit Fieber waren Salmonellen in 7 % der Fälle beteiligt (Kitkungvan 2008). Beschrieben sind außer Septikämien auch atypische Infektionen mit Osteomyelitiden, Empyemen, Lungenabszessen, Pyleonephritiden oder Meningitiden (Albrecht 1992, Nadelman 1985). Rezidive waren früher häufig, sind durch ART aber sehr viel seltener geworden. In einer Studie sank die Zahl der Rezidive um 96 % (Hung 2007).

Klinik/Diagnostik

Die Patienten sind oft schwer krank. Schüttelfrost, hohes Fieber sind meistens vorhanden, Diarrhoen sind dagegen nicht obligat. Sofern nicht rechtzeitig behandelt wird, droht ein septischer Schock. Mittels Blutkulturen werden in erster Linie die Enteritis-Salmonellenstämme *S. enteritidis* und *S. typhimurium* isoliert. Die Erreger von Typhus und Paratyphus, *S. typhi* und *S. paratyphi*, kommen nur selten vor.

Therapie

Ciprofloxacin ist Mittel der Wahl (Jacobson 1989). Obgleich die orale Bioverfügbarkeit gut ist, favorisieren wir die intravenöse Gabe. In den USA ist die Resistenzlage vergleichsweise günstig (Forrest 2009). Dagegen haben in Asien die Raten an Ciprofloxacin-Resistenzen deutlich zugenommen und liegen teilweise bei bis zu 30 % (Hung 2007). In solchen Fällen bieten sich Cephalosporine wie Cefotaxim oder Ceftriaxon an.

Meist reicht die einwöchige intravenöse Gabe von Ciprofloxacin oder Ceftriaxon aus. Eine orale Erhaltungstherapie sollte auf 6–8 Monate ausgedehnt und nicht zu früh abgesetzt werden (Hung 2001). Die früher lebenslang propagierte Rezidivprophylaxe (Nelson 1992) ist mit ART nicht mehr erforderlich.

Therapie/Prophylaxe der Salmonellen-Sepsis (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		7–14 Tage
Therapie der Wahl	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin 2 x 1 Inf-Fl. à 200 mg i.v.
Alternative	Ceftriaxon	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v.
Prophylaxe		Gegen Rezidive
	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin 2 x 1 Tbl. à 500 mg (6–8 Monate)

Prophylaxe

Eine medikamentöse Prophylaxe wird nicht empfohlen. Allerdings sollten HIV-Patienten generell darauf hingewiesen werden, dass sie insbesondere in südlichen Ländern mehr auf Nahrungsmittelhygiene achten. Ausbrüche unter MSM wie bei den Shigellen (siehe Dermatologie) sind bislang nicht beobachtet worden.

Literatur

- Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. Salmonella typhimurium lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. *AIDS* 1992, 6:1400-1.
- Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18:399-402.
- Forrest GN, Wagner LA, Talwani R, Gilliam BL. Lack of fluoroquinolone resistance in non-typhoidal salmonella bacteremia in HIV-infected patients in an urban US setting. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2009, 8:338-41.
- Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. *J Infect* 2008, 56:413-22.
- Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. *AIDS* 2001, 15:645-7.
- Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45.
- Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1985, 102:186-8.
- Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, et al. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1989, 110:1027-1029.
- Kitkungvan D, Apisarnthanarak A, Plengpart P, Mundy LM. Fever of unknown origin in patients with HIV infection in Thailand: an observational study and review of the literature. *Int J STD AIDS* 2008, 19:232-5.
- MacLennan CA, Gilchrist JJ, Gordon MA, et al. Dysregulated humoral immunity to nontyphoidal Salmonella in HIV-infected African adults. *Science* 2010, 328:508-12.
- Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. *Arch Intern Med* 1985, 145:1968-71.
- Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992, 6:1495-8.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Im Jahr 1997 wurde erstmals über HIV-Patienten berichtet, bei denen sich wenige Wochen nach Beginn einer ART ungewöhnliche CMV-Retinitiden (Jacobsen 1997) bzw. abszedierende MAC-Infektionen (Race 1998) manifestiert hatten. So unterschiedlich Erreger und Lokalisation auch waren – gemein waren diesen Fällen eine ausgeprägte inflammatorische Komponente und eine Immunrekonstitution. Schon früh wurde daher ein Syndrom postuliert, bei dem eine bereits vor Therapiebeginn latent bestehende Infektion oder Erkrankung durch das sich restaurierende Immunsystem suffizienter bekämpft wird (Übersicht: French 2009). Dieses „Immunrekonstitutionssyndrom“ („Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome“, IRIS) ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, dass in zeitlichem Zusammenhang mit einem ART-Beginn steht (<http://www.insh.umn.edu/>). Als Response-Kriterium wird ein Viruslastabfall von mindestens einer Logstufe gefordert, und die Symptome dürfen nicht durch einen erwarteten Verlauf einer bestehenden Infektion, durch Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Non-Adhärenz erklärbar sein. Zu unterscheiden sind subklinische Infektionen, die unter ART demaskiert werden („unmasking IRIS“), von bereits zu ART-Beginn klinisch evidenten Infektionen, die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern („paradoxical IRIS“). Darüber hinaus muss ein IRIS nicht unbedingt durch eine opportunistische Infektion bedingt sein – das Spektrum umfasst neben unspezifischen Symptomen auch autoimmune Erkrankungen und Malignome.

So ist das IRIS in vielen Publikationen heute oft ein Panoptikum skurriler, bisweilen grotesker Fallberichte, denen eigentlich nur eins gemeinsam ist: dass es zu unerwarteten, klinisch meist beeindruckenden Problemen unter einer neu begonnenen, wirksamen ART kam. Beim IRIS gelten dennoch drei Regeln:

1. Es gibt nichts, was es nicht gibt.
2. Nichts ist mehr so wie früher. Klinik und Radiologie sind „untypisch“.
3. Ein IRIS bedeutet nicht, dass die ART versagt hat. Die Prognose ist meist gut.

Wie häufig treten Immunrekonstitutionssyndrome auf? Mangels Definition schwanken die Angaben. Wir halten bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l eine Häufigkeit von 5–10 % für realistisch. Sehr niedrige CD4-Zellen, eine hohe Viruslast vor Therapiestart und ein rascher Abfall unter ART scheinen Prädiktoren für ein IRIS zu sein. Wenn nur die Patienten berücksichtigt werden, die bereits vor ART-Beginn mit Mykobakterien oder Kryptokokken infiziert waren, werden IRIS-Raten von 30 % und mehr beobachtet (Müller 2010).

Mykobakterielle IRIS: Für MAC übersteigt die Zahl publizierter Fälle mit fistelnden Lymphadenitiden, kutanen oder muskulären Abszessen, Osteomyelitiden, Nephritiden oder Meningitiden den zitierbaren Rahmen. Wir selber sahen bei 83 Patienten, die bei weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l mit ART begannen, in den ersten Wochen nach Therapiebeginn 6 Mykobakteriosen, darunter 4 MAC-Infektionen (Hoffmann 1999). Die Lymphknoten-Abszesse treten meist in den ersten Wochen auf. Es muss nicht immer avium sein: Auch IRIS-Fälle mit *Mycobacterium xenopi* oder *kansasii* wurden beschrieben (Chen 2004, Phillips 2005). Zur Tuberkulose existieren ebenfalls zahlreiche Berichte (John 1998, Chien 1998), die an die seit den 50er Jahren bekannten „paradoxen“ Reaktionen bei der TB-Therapie erinnern. Gemein ist diesen Patienten, dass sie sich klinisch unter suffizienter Tuberkulostase und ART-vermittelter Immunrekonstitution zunächst drastisch verschlechtern. Meningitiden, zum Teil aber auch exorbitante Lymphknotenschwellungen mit oft unspezifischer Histologie komplizieren den Verlauf, um dann erstaunlich rasch und gut auf Steroide anzusprechen. Die Gabe von Prednisolon hat sich in einer plazebokontrollierten Studie als effektiv erwiesen (Meintjes 2010).

Bei ART-naiven Patienten kann der frühe ART-Beginn ein IRIS provozieren. In vier großen randomisierten Studien war die IRIS-Rate erhöht, wenn bei bestehender TBC sofort mit ART begonnen wurde. Das vor allem bei niedrigen CD4-Zellen erhöhte IRIS-Risiko hatte allerdings keine erhöhte Mortalität zur Folge (Abdool 2011, Blanc 2011, Havlir 2011, Wondvossen 2012). Dies war allerdings in einer randomisierten Studie bei tuberkulöser Meningitis sehr wohl der Fall (Török 2009).

CMV-IRIS: Neben den Mykobakteriosen wurden viele ungewöhnliche CMV-Fälle unter ART publiziert. Bei Patienten mit CMV-Retinitis ist in etwa einem Drittel mit einem IRIS zu rechnen (Müller 2010). Die inflammatorische CMV-Retinitis mit visusbedrohender Vitritis, Papillitis und Makulaödem gilt heute als eigenständiges Syndrom und unterscheidet sich im Verlauf erheblich von der klassischen CMV-Retinitis (Jacobson 1997, Karavellas 1999). Neovaskularisierungen bedrohen den Visus selbst nach Ausheilung (Wright 2003). Analog zu MAC zeigte sich auch hier, dass sich die CMV-spezifische Antwort bei Patienten mit Vitritis am stärksten verbessert (Mutimer 2002, Stone 2002). Inflammatorische CMV-Manifestationen beschränken sich nicht auf die Retina, sondern können auch andere Organe betreffen.

PML-IRIS: Die „inflammatorische PML“ im Rahmen eines IRIS unterscheidet sich grundlegend von den infausten Fällen der „prä-HAART-Ära“ (Collazos 1999, Cinque 2001, Miralles 2001). Die Klinik ist oft zunächst fulminanter, und radiologisch sieht man ein PML-untypisches Kontrastmittel-Enhancement, das sich mit der Zeit allmählich zurückbildet. Die Patienten haben eine günstigere Prognose, und die PML scheint sogar auszuheilen (Hoffmann 2003, Du Pasquier 2003). Wir betreuen inzwischen mehrere Patienten mit inflammatorischer PML, die über Jahre beschwerdefrei und teilweise ohne jede Residualsymptomatik leben. Allerdings gibt es auch Berichte von tödlichen inflammatorischen PML-Fällen (Safdar 2002). Steroide bringen nach unserer Erfahrung nichts, es gibt allerdings mehrere Berichte über positive Effekte (Nuttall 2004, Tan 2009).

Kryptokokken-IRIS: Auch für Kryptokokkosen sind zahlreiche inflammatorische Verläufe beschrieben (Übersicht: Haddow 2010). Neben MAC/TBC und CMV sind Kryptokokken wahrscheinlich die wichtigsten IRIS-Erreger. Insbesondere bei schwer immunkompromittierten Patienten, die im Anschluss an eine Kryptokokken-Therapie mit ART beginnen, ist in den ersten Monaten Wachsamkeit geboten. Bei diesen koinfizierten Patienten ist in etwa 20 % mit einem Kryptokokken-IRIS zu rechnen (Sungkanuparth 2009, Müller 2010). Im MRT zeigt sich meist eine Choriomeningitis mit einem deutlichen Enhancement in den Plexus choroidei. Das Kryptokokken-Antigen im Liquor ist positiv, die Kultur bleibt jedoch negativ (Boelaert 2004). Der Liquordruck ist oft besonders hoch (Shelburne 2005). Neben Meningitiden kommen auch Lymphadenitiden vor (Skiest 2005).

Andere Infektionen: Auch dazu hält das IRIS-Panoptikum diverse Fallbeispiele parat, so für Leishmaniosen (Jiménez-Expósito 1999), Histoplasmosen (De Lavaissière 2008), Penicilliosen (Ho 2010), Pneumocysten (Barry 2002, Koval 2002, Godoy 2008, Jagannathan 2009, Mori 2009), Toxoplasmosen (Martin-Blondel 2011) oder Herpes-Infektionen (Fox 1999). Auch Herpes zoster-Episoden und Schübe von Hepatitis B oder C scheinen unter ART aufzutreten, vor allem in den ersten Wochen (Behrens 2000, Chung 2002, Manegold 2001, Martinez 1998, Domingo 2001). Ein HHV-8-assoziiertes Kaposi-Sarkom kann sich unter ART zunächst deutlich verschlechtern (Bower 2005, Leidner 2005, Feller 2008). Ferner wurde über zunehmende Hautprobleme wie Exazerbationen von Mollusken, Warzen, präexistenten Follikulitiden oder Dermatosen berichtet (Handa 2001, Lehloenyia 2006, Pereira 2007, Iarikov 2008). Sogar zu Parvoviren und Lepra gibt es Berichte (Nolan 2003, Couppie 2004, Bussone 2010, Watanabe 2011).

Andere Erkrankungen: Längst werden dem IRIS nicht mehr nur OI zugeschrieben, sondern auch Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Lupus erythematoses, Sweet- und Reiter-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, aber auch akute Porphyrie, Gicht oder Sarkoidose, um nur einige zu nennen (Bevilacqua 1999, Behrens 1998, Fox 1999, Gilquin 1998, Makela 2002, Mirmirani 1999, Neumann 2003, Piliero 2003, Sebeny 2010, Rasul 2011). So wurden sogar zwei Fälle der Peyronie-Krankheit, einer Penisfibromatose, berichtet (Rogers 2004). Diese Berichte lassen zumeist jedoch offen, ob das alles wirklich durch die Immunrestitution provoziert wird oder manches nicht rein zufällig ist. Während die meisten Arbeiten anfangs noch wenig über hypothetische Überlegungen hinaus zur Ätiologie zu bieten hatten, wurde in letzter Zeit klarer, dass es neben der Aktivierung der zellulären Immunantwort auch Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes sind, die in die Pathogenese des IRIS involviert sind – offenbar sind die Mechanismen je nach Erkrankung und genetischem Profil aber unterschiedlich (Price 2001, Shelbourne 2005).

Konsequenzen

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l (und vor allem jene mit einer gleichzeitig hohen Viruslast) und eine ART beginnen, sollten in den ersten Wochen klinisch aufmerksam beobachtet werden. Wachsamkeit ist gerade bei jenen Patienten geboten, die sehr lange jegliche antiretrovirale Therapie ablehnten, sich jetzt aber körperlich „angeschlagen“ (subfebril?) fühlen und „nach längerer Überlegung“ doch mit ART beginnen möchten. Hier liegt oft bereits eine latente Infektion vor. Je schlechter der Immunstatus und je länger er schlecht war, desto höher ist die Gefahr eines IRIS. Obwohl neuere Studien belegen, dass Entzündungsparameter wie CRP, D-Dimere oder auch Zytokine wie IL-6 oder IL-7 prädiktiv für ein IRIS bzw. eine OI sind (Rodger 2009, Antonelli 2010, Porter 2010), hat dies noch nicht Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Funduskopie sollten dagegen vor ART-Beginn zum Standardprogramm gehören. Die heute gerne vernachlässigte klinische Untersuchung ist erst zu nehmen. Für problematisch halten wir den Vorschlag einiger Autoren, bei erheblich immunkompromittierten Patienten noch vor ART mit einer MAC-Prophylaxe zu beginnen. Prophylaxen können ein MAC-IRIS nicht verhindern (Phillips 2002+2005). Ob die Gabe von IL-2 oder GM-CSF Sinn macht (Pires 2005), müssen prospektive Studien erst beweisen.

Insbesondere bei Mykobakteriosen sollte dagegen mit Steroiden nicht gespart werden. In einer randomisierten Studie zeigte sich ein deutlicher klinischer Vorteil durch Prednisolon (Meintjes 2010).

In jedem Fall sollte man sich auf untypische Lokalisationen, Befunde und Verläufe der opportunistischen Infektionen einstellen. Die Prognose des IRIS ist generell gut, die Mortalität ist nicht höher als bei Patienten ohne IRIS (Park 2006).

Literatur

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011, 365:1492-501.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010, 362:697-706.
- Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:E8-E13.
- Antonelli L, Yolanda Mahnke Y, Hodge J, et al. Elevated serum IL-7 levels, expansion of memory CD4+ T cells, augmented t cell activation and inflammation in patients developing IRIS after ART initiation. Abstract 336, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med* 2002, 3:207-11.

- Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. *Lancet* 1998, 351:1057-8.
- Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000, 202:186-93.
- Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. *AIDS* 1999, 13: 728-9.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011, 365:1471-81.
- Boelaert JR, Goddeeris KH, Vanopdenbosch LJ, Casselman JW. Relapsing meningitis caused by persistent cryptococcal antigens and immune reconstitution after the initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18:1223-4.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:5224-8.
- Bussone G, Charlier C, Bille E, et al. Unmasking leprosy: an unusual immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg* 2010, 83:13-4.
- Chen F, Sethi G, Goldin R, Wright AR, Lacey CJ. Concurrent granulomatous *Pneumocystis carinii* and *Mycobacterium xenopi* pneumonia: an unusual manifestation of HIV immune reconstitution disease. *Thorax* 2004, 59:997-999.
- Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998, 114: 933-6.
- Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. *AIDS* 2002, 16:1915-1923.
- Cinque P, Pierotti C, Vigano MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2001, 7:358-63.
- Collazos J, Mayo J, Martinez E, Blanco MS. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. *AIDS* 1999, 13: 1426-1428.
- Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol*. 2004, 140:997-1000.
- De Lavaissière M, Manceron V, Bourée P, et al. Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. *J Infect* 2008 Dec 16. [Epub ahead of print]
- Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV-1 infection. *Am J Med* 2001, 110:605-9.
- Du Pasquier RA, Korálnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003, 9 Suppl 1:25-31.
- Feller L, Anagnostopoulos C, Wood NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: a literature review and case report. *J Periodontol* 2008;79:362-8.
- Fox PA, Barton SE, Francis N, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med* 1999, 1:10-8.
- Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. *AIDS* 1999, 13: 622-3.
- French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. *HIV Med* 2000, 1:107-15.
- French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:101-7.
- Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003; 37: E112-4.
- Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998, 352:1907-8.
- Godoy MC, Silva CI, Ellis J, Phillips P, Muller NL. Organizing pneumonia as a manifestation of *Pneumocystis jirovecii* immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients: report of 2 cases. *J Thorac Imaging* 2008;23:39-43.
- Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:791-802.
- Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1424-32.
- Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:430-2.
- Havilir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *NEJM* 2011, 365:1482-91.
- Ho A, Shankland GS, Seaton RA. Penicillium marneffeii infection presenting as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV patient. *Int J STD AIDS* 2010, 21:780-2.
- Hoffmann C, Degen O, Horst HA, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Immune reconstitution in severely immunocompromised patients initiating HAART – the critical first months. 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, Essen, F1088.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:1142-4.
- Hoffmann C, Horst HA, Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Manifestation of Mycobacterial Lymphadenitis after Initiating of HAART. Abstract 22172, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Suisse.
- Iarikov D, Duke W, Skiest D. Extensive development of flat warts as a cutaneous manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Read* 2008, 18:524-7.

- Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. *Lancet* 1997; 349:1443-5.
- Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after Pneumocystis pneumonia: a cautionary case series. *AIDS* 2009; 23:1794-6.
- Jiménez-Expósito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardà P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after HAART. *AIDS* 1999; 13:152-3.
- John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy. *Med J Aust* 1998; 169: 473-4.
- Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful HAART. *J Infect Dis* 1999; 179: 697-700.
- Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in a man with HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35:491-3.
- Lehloeny R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin* 2006; 24:549-70.
- Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19:635-44.
- Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre Syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J Infect* 2002; 44:47-9.
- Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 144-8.
- Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:691-3.
- Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1510-3.
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24:2381-90.
- Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after HAART. *AIDS* 2001; 15:1900-2.
- Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:285-6.
- Mori S, Polatino S, Estrada-Y-Martin RM. Pneumocystis-associated organizing pneumonia as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected individual with a normal CD4+ T-cell count following antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2009; 20:662-5.
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:251-61.
- Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, et al. association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. *J Infect Dis* 2002; 186: 701-5.
- Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an hiv-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1628-9.
- Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1191-4.
- Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndonko AP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced HIV infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:683-5.
- Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS* 2006; 20:2390-2.
- Pereira B, Fernandes C, Nachiamba E, et al. Exuberant molluscum contagiosum as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Online J* 2007;13:6.
- Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1483-97.
- Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 371-8.
- Pliero PJ, Fish DG, Preston S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e111-4.
- Pires A, Nelson M, Pozniak AL, et al. Mycobacterial immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1 infection after antiretroviral therapy is associated with deregulated specific T-cell responses: beneficial effect of IL-2 and GM-CSF immunotherapy. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005; 3:7.
- Porter BO, Ouedraogo GL, Hodge JN, et al. d-Dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS. *Clin Immunol* 2010; 136:42-50.
- Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given HAART. *J Clin Virol* 2001; 22:279-87.
- Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351:252-5.
- Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat* 2011; 2011:743597.

- Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis* 2009, 200:973-83.
- Rogers GD, French MA. Peyronie's disease in men with HIV responding to highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004, 5:185-6.
- Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al. Fatal immune restoration disease in HIV type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1250-7.
- Sebeny PJ, Keith MP, Love KM, Dwyer TX, Ganesan A. Refractory polyarticular gouty arthritis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010, 16:40-2.
- Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:399-406.
- Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect.* 2005, 51:e289-97.
- Stone SF, Price P, Tay-Kearney ML, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during HAART-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. *J Infect Dis* 2002, 185:1813-7.
- Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:E37-9.
- Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2009, 49:931-4.
- Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009, 72:1458-64.
- Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 2001, 11:608-10.
- Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, et al. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Chemother* 2011, 17:283-7.
- Wondwossen AD, Lindquist L, Aderaye G, et al. Randomized Clinical Trial to Determine Efficacy and Safety of ART 1 Week after TB Therapy in Patients with CD4 Counts <200 Cells/ μ L. Abstract 144, 19th CROI 2012, Seattle.
- Wright ME, Suzman DL, Csaky KG. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:1063-6.

Wasting-Syndrom

Unter dem klassischen Wasting-Syndrom versteht man eine ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10 % des ursprünglichen Körpergewichts, die gleichzeitig mit persistierenden Diarrhoen (mindestens zwei Stuhlgänge pro Tag für mehr als 30 Tage) oder Abgeschlagenheit und/oder Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache auftritt. Das Wasting-Syndrom ist damit eine Ausschlussdiagnose und eher ein epidemiologisches Instrument als eine spezifische Erkrankung – wenn intensiv und kompetent gesucht wird, findet man meistens einen spezifischen Erreger. Früher in jeder HIV-Ambulanz ein alltägliches Bild, ist das klassische Wasting-Syndrom in Europa und den USA selten geworden. In einer großen Studie aus dem Jahr 2000 gaben allerdings noch immerhin 14 % der Patienten an, mehr als 10 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren zu haben (Wanke 2000). Bei Konsumenten intravenöser Drogen sind die Raten noch höher (Campa 2005). Gewichtsverlust bleibt auch heute ein unabhängiger Mortalitätsfaktor, und jeder Patient gehört regelmäßig auf die Waage! In einer großen Studie lag das Mortalitätsrisiko bei Patienten, die mehr als 10 % des Körpergewichts verloren hatten, um das 4–6-fache über den von Patienten mit stabilem Gewicht (Tang 2002). Die Patienten mit klassischem Wasting-Syndrom sind oft sehr geschwächt. Ihr Risiko, opportunistische Infektionen zu erleiden, ist deutlich erhöht (Dworkin 2003). Auch die kognitiven Fähigkeiten der Patienten sind vermindert (Dolan 2003).

Diagnostik

Die Ursachen des Wasting-Syndroms sind komplex. Zunächst sollten opportunistische Infektionen (TBC, MAC, Krypto- und Mikrosporidien) ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Ist nichts zu finden, bleiben immer noch so unterschiedliche Gründe wie metabolische Störungen, Hypogonadismus, Mangelernährung und Malabsorptionssyndrome (Übersicht: Grinspoon 2003), die natürlich auch kombiniert zum Wasting-Syndrom beitragen können.

Am Anfang steht deshalb die Anamnese. Ernährt sich der Patient vernünftig? Was wird wann über den Tag gegessen? Besteht eine Depression? Welche Medikamente, welche ART wird eingenommen? Oft bestehen fließende Übergänge zur antiretroviral induzierten Lipoatrophie (D4T? DDI?). Unter Interferon ist ein starker Gewichtsverlust ebenfalls häufig (Garcia-Benayas 2002). Er bildet sich nach Beendigung der Therapie jedoch rasch wieder zurück. Als nächstes sollte ein Hypogonadismus ausgeschlossen werden (Messung von Testosteron). Für die Malabsorptionssyndrome stehen verschiedene einfache Untersuchungen zur Verfügung. Fürs Erste macht es Sinn, Albumin, TSH und Cholesterin zu bestimmen.

Weitere Tests wie D-Xylose-Absorptionstest oder Dünndarmbiopsien sollten nur in Absprache mit Gastroenterologen unternommen werden. Auch die diversen Tests zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (DEXA, Densitometrie, bioelektrische Impedanzanalyse) sollten nur in Zentren angewendet werden, in denen Erfahrungen mit Wasting-Syndrom bei AIDS-Patienten bestehen.

Therapie

Wasting-Syndrome sind ein Fall für eine kompetente Ernährungsberatung. Bewegung bzw. Sport ist, wenn möglich, ebenfalls sinnvoll. Beides ist allerdings nur in Grenzen erfolgreich. Eine unterstützende parenterale Ernährung hilft nur bei Resorptionsstörungen (Kotler 1990, Melchior 1996). Wichtig ist eine ART, die möglichst auf AZT, D4T und DDI, eventuell sogar ganz auf Nukleosidanaloga verzichtet (siehe Kapitel *Nuke-Sparing*).

Darüber hinaus sind viele medikamentöse Therapien versucht worden. Sie sind jedoch nur begrenzt erfolgreich und oft problematisch.

Megestrolacetat, ein synthetisches Gestagen, das in Deutschland als Megestat® bei fortgeschrittenem Mamma-Karzinom zugelassen ist, hat durch seinen appetitstimulierenden Effekt auch einen Benefit beim Wasting-Syndrom (Von Roenn 1994, Mulligan 2006). Wesentliche Probleme sind Steroid-typische Nebenwirkungen, zu denen unter anderem auch ein Hypogonadismus zählt – etwas, was man beim Wasting-Syndrom eigentlich unbedingt verhindern will und was durch die gleichzeitige Testosterongabe nicht unbedingt besser wird (Mulligan 2006). Wir halten den Einsatz dieser Substanz daher derzeit nicht für sinnvoll.

Was ist mit THC (Dronabinol)? Dronabinol, der Hauptwirkstoff von Marihuana, ist seit 1998 in Deutschland als *Betäubungsmittel* zugelassen. Allerdings gibt es kein zugelassenes *Arzneimittel* mit diesem Wirkstoff, so dass Dronabinol entweder als Import (seit 1985 in den USA als Marinol™ erhältlich) oder als Rezeptursubstanz zur Herstellung von Tropfen oder Hartgelatine kapseln verschrieben werden muss. Die Substanz übt sicherlich einen gewissen Reiz auf manche Patienten aus und wird zuweilen von einigen auch energisch eingefordert. Man tut gut daran, sich die Verschreibung auch angesichts der Kosten (in der üblichen Dosis von 3 x 5 mg/die ca. 600 Euro pro Monat) gut zu überlegen. Ohne ein eindeutiges Wasting-Syndrom wird man nämlich Probleme mit der Krankenkasse bekommen (vorher kontaktieren!). Einige Krankenkassen lehnen die Erstattung generell ab. Abgesehen davon ist der Effekt auf Wasting-Syndrome allenfalls mäßig, wenn überhaupt einer nachweisbar ist (Beal 1995). Die Effekte sind wahrscheinlich noch schwächer als durch Megestrolacetat (Timpone 1997). Hergestellt wird THC in Deutschland durch die Firma THC Pharm. Der Grund für den hohen Preis liegt in dem aufwendigen Herstellungsprozess – THC muss aus juristisch korrektem Faserhanf extrahiert werden, weitere Infos dazu unter <http://www.thc-pharm.de>. Wir haben in den letzten Jahren keine THC-Rezepte mehr ausgestellt.

Hypogonadismus ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Wasting-Syndrom. Es macht daher Sinn, die Testosteron-Spiegel (altersabhängig!) zu bestimmen. Wenn diese niedrig sind, ist eine Testosteron-Substitution wirksam, sowohl was Gewichtszunahme als auch Lebensqualität angeht (Grinspoon 1998). Gegeben wird Testosteron in der Dosis von 250 mg i.m. alle 3–4 Wochen, es gibt eine Reihe preiswerter Generika. Der Effekt hält auch bei Langzeitanwendung an (Grinspoon 1999). Bei normalem Testosteron-Spiegel macht eine Substitution bei Wasting-Syndrom keinen Sinn. Bei Frauen sollte man mit Androgenen zurückhaltend sein. Neben Testosteron existieren noch einige andere anabole Steroide, wie zum Beispiel Oxandrolon oder Nandrolon. Sie sind möglicherweise etwas effektiver als Testosteron (Gold 2006, Sardar 2010), aber wahrscheinlich mit mehr Nebenwirkungen belastet, die vor allem die Leber betreffen (Corcoran 1999). Positive Effekte wurden auch für das anabole Steroid Oxymetholon berichtet (Hengge 2003), bei dem allerdings teilweise erhebliche Transaminasen-Erhöhungen beobachtet werden.

Nebenwirkungen und Kosten begrenzen auch den Einsatz von Wachstumshormonen, über deren Konsequenzen bei Langzeitanwendung zudem noch nichts bekannt ist (Mulligan 1993, Schambelan 1996). Einer Metaanalyse zufolge gibt es allerdings Hinweise, dass Wachstumshormone beim Wasting-Syndrom effektiver sind als anabole Steroide bzw. Testosteron (Moyle 2004). Wesentliche Nebenwirkungen sind Glukose-Erhöhungen, Arthralgien, Myalgien und periphere Ödeme, die jedoch auf Absetzen oder Dosisreduktionen ansprechen (Review: Gelato 2007).

Literatur

- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.
- Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1999, 340:1740-50.
- Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 155-64.
- Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. *J AIDS* 2003; 33: 267-73.
- Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 347: 1287-8.
- Gelato M, McNurlan M, Freedland E. Role of recombinant human growth hormone in HIV-associated wasting and cachexia: pathophysiology and rationale for treatment. *Clin Ther* 2007;29:2269-88.
- Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. *HIV Med* 2006, 7:146-55.
- Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999, 28:634-636.
- Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:18-26.
- Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S69-78.
- Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. *HIV Clin Trials* 2003; 4:150-63.
- Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:454-458.
- Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1996;10:379-384.
- Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, et al. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with HIV infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:956-962.
- Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with hiv-associated weight loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov 7;
- Sardar P, Jha A, Roy D, Majumdar U, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:220-9.
- Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125:873-882.
- Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002, 31: 230-6.
- Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997, 13:305-15.
- Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megesterol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994, 121:393-399.
- Wanke CA, Silva M, Knox TA, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000, 31:803-5.

Seltene opportunistische Infektionen (OI)

CHRISTIAN HOFFMANN UND GERD FÄTKENHEUER

Im Folgenden sollen OIs beschrieben werden, die in Mitteleuropa kaum vorkommen oder durch ART sehr selten geworden sind. Diese betreffen HIV-Patienten öfter als Immunkompetente, verlaufen schwerer als bei HIV-negativen Patienten und rezidivieren häufiger. Dennoch sind nur drei, Histoplasmose, Isosporiasis und Kokzidioidomykose, nach der aktuellen WHO-Klassifikation AIDS-definierend.

Aspergillosen

Obwohl Aspergillosen praktisch nur bei massivem Immundefekt vorkommen, sind sie nicht AIDS-definierend. In der weltweit größten Serie von 342 Fällen invasiver Aspergillosen bei HIV hatten fast alle Patienten unter 50 CD4-Zellen/ μ l (Mylonakis 1998). Hauptmanifestation ist die Lunge (Pneumonie, Tracheobronchitis). Extrapulmonale Infektionen betreffen am ehesten das ZNS, können jedoch prinzipiell überall lokalisiert sein. Sinusitiden oder Abszesse (Niere, Leber) sind andere Manifestationen (Hunt 2000, Mylonakis 2000).

Aspergillosen können bei HIV-Patienten vor allem dann auftreten, wenn aufgrund einer anderen OI (zu) lange Steroide gegeben werden. Auch eine schwere Neutropenie ist ein Risikofaktor. *Aspergillus fumigatus* ist der mit Abstand häufigste Erreger (> 90%), daneben treten *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus* und *A. nidulans* auf. Die meist schwer kranken Patienten klagen über Fieber, Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen. Oft bestehen Hämoptysen.

Die Diagnose ist nur bioptisch zuverlässig zu stellen. Ein Serum-Antigentest auf Galactomannan, einem Bestandteil der Zellwand von *Aspergillus* (allerdings auch anderer Pilze!) kann die Verdachtsdiagnose stützen. Auch der Nachweis von *Aspergillus* in pulmonalen Sekreten gilt als Indiz für eine Infektion, ist allerdings häufig kolonisationsbedingt. Das Röntgen-Thorax bleibt oft unauffällig. Im HR-CT sind pulmonale Herde mit Halo oder kavitätäre Läsionen verdächtig auf Aspergillose.

Eine antimykotische Therapie sollte bereits bei Verdacht begonnen werden. Jede Verzögerung verschlechtert die ohnehin recht ungünstige Prognose erheblich – der mikrobiologische Nachweis in der Biopsie darf nicht abgewartet werden! Als Therapie der Wahl gilt derzeit Voriconazol, das in einer randomisierten Studie höhere Ansprechraten als Amphotericin B erzielte (Herbrecht 2002). Voriconazol wird in der Dosis von 2 x 4 mg i.v./kg/Tag (Loading-Dose: 2 x 6 mg/kg Tag 1, Umstellung auf orale Therapie mit 2 x 200 mg/Tag ab Tag 7) gegeben. Es hat den Vorteil der effektiven Penetration ins Hirnparenchym (Schwartz 2005), allerdings kommt es in etwa 20 % zu Sehstörungen und oft zu (reversiblen) Leberwerterhöhungen.

Alternativen für Voriconazol ist Amphotericin B, dessen Unterlegenheit von einigen Autoren bezweifelt wird (Jorgensen 2006). Der Effekt von Kombinationen mit mehreren antifungalen Substanzen wie z. B. bei Kryptokokken ist nicht bewiesen (Garbati 2012). Bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Therapieversagen kommen liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Posaconazol oder hochdosiertes Itraconazol in Frage (Dockrell 2008). Eine systemische Steroidtherapie sollte wenn möglich abgesetzt und jeder Patient umgehend antiretroviral therapiert werden. Es gibt Fallberichte, bei denen eine Dauertherapie bei ausreichender Immunrekonstitution abgesetzt werden konnte (Yoganathan 2009).

Literatur

- Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:Suppl 1.
- Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, Tleyjeh IM. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2012, 16:e76-81.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002, 347:408-15.
- Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm* 2001, 58:1206-14.
- Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, 33:335-47.
- Jorgensen KJ, Gotsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 0.
- Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998, 114:251-62.
- Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79:269-80.
- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005, 106:2641-5.
- Yoganathan K. Long-term suppressive therapy for pulmonary aspergilloma in an immunocompromised man with AIDS. Is it always necessary? *Int J STD AIDS* 2009, 20:434-6.

Bazilläre Angiomatose

Die bazilläre Angiomatose (BA) wurde schon in den 80er Jahren bei HIV-Patienten beschrieben (Übersicht: Maguina 2000). Sie wird verursacht durch die beiden Rickettsien-Spezies *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana* (bis Anfang der 90er Jahre noch „Rochalimaea“). Katzen sind der Hauptwirt für *Bartonella henselae*, Katzenflöhe der Vektor. Für *Bartonella quintana* werden verschiedene Erregerreservoirs diskutiert, es erkranken häufig Patienten aus sozial schwachen Verhältnissen, insbesondere Obdachlose (Gasquet 1998). In Spanien hatten von 340 HIV-Patienten 22 % Antikörper gegen Bartonellen (Pons 2008). In Nord- und Südamerika kommt die BA wahrscheinlich häufiger vor als in Europa – in Brasilien lag die Rate der Patienten mit Antikörpern bei 38 % (Lamas 2010). In einer Untersuchung an 382 febrilen HIV-Patienten in San Francisco waren Bartonellen in 18 % die Ursache (Koehler 2003). Die BA ist daher bei unklaren Hauteffloreszenzen eine wichtige Differentialdiagnose. Die vaskulären Haut-Proliferationen können solitär auftreten, sind jedoch meist multipel und werden als kirschröte oder purpurfarbene Knoten klinisch (und histologisch!) mit Kaposi-Sarkomen oder auch Hämangiomen verwechselt. Auch trockene, hyperkeratotische Veränderungen kommen vor, die an eine Psoriasis erinnern. Neben Haut ist in etwa 25 % auch das Skelett betroffen, und zwar mit osteolytischen, schmerzhaften Herden (AP-Erhöhung!). In einer Fallsammlung von 21 Patienten waren bei 19 die Haut, bei 5 Knochen und bei 4 die Leber involviert (Plettenberg 2000). Auch über Lymphknoten-, Muskel- und ZNS-Beteiligungen sowie Manifestationen an Auge, Gingiva und Gastrointestinaltrakt wurde berichtet. Die Diagnose der BA ist nicht einfach. Die gramnegativen Erreger sind aus Biopsiematerial nur mittels Warthin-Starry-Silberfärbung sichtbar zu machen. Wer keine Warthin-Starry-Silberfärbung macht, wird keine bazilläre Angiomatose diagnostizieren! Pathologen sollten auf den Verdacht hingewiesen werden, da diese Färbung nicht Routine ist. Auch eine PCR ist möglich. Zu weiteren Fragen sollte das Konsiliarlaboratorium in Freiburg kontaktiert werden (Adressen sind über die Website des Robert Koch-Instituts erhältlich, <http://www.rki.de>, Sektion Service). Die Therapie besteht aus Erythromycin (mindestens vier Wochen 4 x 500 mg/die). Rezidive sind häufig, weswegen einige Behandler eine mindestens dreimonatige Therapie favorisieren. Auch Clarithromycin und Doxycyclin sollen wirksam sein, letzteres gilt als Therapie der Wahl bei ZNS-Beteiligung. Weil Katzen die wesentlichen

Überträger sind, empfehlen amerikanische Leitlinien, keine Katzen als Haustiere zu halten. Wenn es unbedingt eine Katze als Haustier sein muss: Sie sollte älter als ein Jahr und gesund sein. Kratzverletzungen sollten vermieden werden.

Literatur

- Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:501-12.
- Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998, 12:1793-803.
- Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997, 337:1876-83.
- Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among hiv-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003, 37:559-66.
- Lamas CC, Mares-Guia MA, Rozental T, et al. Bartonella spp. infection in HIV positive individuals, their pets and ectoparasites in Rio de Janeiro, Brazil: serological and molecular study. *Acta Trop* 2010, 115:137-41.
- LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TSB, Stoler MH. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. *Am J Surg Pathol* 1989, 13:909-920.
- Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14:1-22. Kompletzt im
- Plettenberg A, Lorenzen T, Burtische BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients—an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000, 201:326-31.
- Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM, et al. Seroprevalence of Bartonella spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis* 2008, 8:58.
- Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. *Am J Clin Pathol* 1983, 80:714-718.

Histoplasmose

Histoplasma capsulatum ist ein dimorpher Schimmelpilz, der vorwiegend in feuchter Erde lebt und dem Namen zum Trotz keine Kapsel besitzt. Endemiegebiete sind der Süden und Mittlere Westen der USA, aber auch Mittelamerika und Afrika. In Deutschland ist die Histoplasmose eine Rarität. Werden die Mikrokonidien, die Sporen von *H. capsulatum*, eingeatmet, können sie bei Immunkompetenten eine granulomatöse Erkrankung in der Lunge hervorrufen. Bei HIV-Patienten mit eingeschränktem Immunstatus (85–95 % haben weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l) führt die Infektion zu einer akuten, lebensbedrohlichen Erkrankung mit trockenem Husten, Fieber, Dyspnoe und Krankheitsgefühl (Gutierrez 2005, Mora 2008). Miliar-TB oder PCP sind wichtige Differentialdiagnosen. Außerdem kommen disseminierte Verlaufsformen vor, bei denen der Erreger im Knochenmark oder mittels Leberbiopsie nachgewiesen werden kann (Albrecht 1994). Auch die Haut (Ulzera), der Oropharynx oder das ZNS können beteiligt sein (Scheinfeld 2003, Wheat 2005, Antonello 2011). Meist besteht eine Hepatosplenomegalie (Mora 2008).

Die Histoplasmose ist AIDS-definierend. Der Erreger kann analog zu Kryptokokken mit einem Antigen-Test relativ zuverlässig im Blut nachgewiesen werden. Im Labor sind LDH und AP sowie die Transaminasen zum Teil deutlich erhöht.

In leichteren Fällen hilft Itraconazol (2–3 x 200 mg/die), das wohl besser ist als Fluconazol (Wheat 2002). In allen anderen Fällen sollte Amphotericin B gegeben werden. Liposomales Amphotericin (3 mg Ambisome®, 3 mg/kg/die für 14 Tage) ist nicht nur weniger toxisch, sondern möglicherweise effektiver als Amphotericin (Johnson 2002). Bei Stabilisierung des Patienten kann nach 7–10 Tagen auf Itraconazol umgestellt werden. Die Akuttherapie dauert insgesamt 12 Wochen, anschließend wird Itraconazol in halber Dosis (1 x 200 mg) als Sekundärprophylaxe gegeben. Zu beachten sind Interaktionen, vor allem mit Ritonavir, aber auch mit Efavirenz (Andrade 2009, Hills-Nieminen 2009), die nicht selten Dosismodifikationen notwendig machen. Analog zu anderen OI kann die Sekundärprophylaxe bei dauerhafter Immunrekonstitution abgesetzt werden (Goldman 2004). Immunrekonstitutions-syndrome unter ART sind möglich (Nacher 2006).

Literatur

- Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wschr 1994, 119:657-62.
- Andrade RA, Evans RT, Hamill RJ, Zerai T, Giordano TP. Clinical evidence of interaction between itraconazole and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. Ann Pharmacother 2009, 43:908-13.
- Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. Rev Soc Bras Med Trop 2011, 44:26-9.
- Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 38:1485-9.
- Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in panama: a review of 104 cases. Clin Infect Dis 2005;40:1199-202.
- Hills-Niemenen C, Hughes CA, Houston S, Shafran SD. Drug-drug interaction between itraconazole and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir. Ann Pharmacother 2009, 43:2117-20.
- Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137: 105-9.
- Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients in Uberaba, MG, Brazil. Mycoses 2008;51:136-40.
- Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following HAART initiation. J AIDS 2006, 41:468-70.
- Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. J Drugs Dermatol 2003, 2:189-91.
- Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:248-50.
- Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. Clin Inf Dis 2005, 40:844-52.

Isosporiasis

Isospora belli ist ein ubiquitär vorkommender Darmparasit. In Europa selten, ist die Isosporiasis vor allem in den Tropen und Subtropen ein großes Problem – meist sind afrikanische HIV-Patienten betroffen (Lagrange-Xelot 2008). In Indien war *Isospora belli* nach Kryptosporidien der zweithäufigste Durchfallkeim bei HIV-Patienten (Kulkarni 2009). Ähnlich den Kryptosporidien führt der Keim auch bei Immunkompetenten gelegentlich zu epidemieartigen Ausbrüchen. Die Betroffenen leiden an (zumeist milden) Enteritis-artigen Beschwerden, gelegentlich auch an sehr starken, wässrigen Diarrhoen, Abdominalschmerzen, Krämpfen und Übelkeit.

Bei immundefizienten Patienten kann es zu chronischen Diarrhoen und zur Malnutrition kommen (Review: Goodgame 1996). Fieber ist eher selten. Die CD4-Zellen bei HIV-Patienten mit Isosporiasis liegen im Median bei 150/µl und damit etwas höher als bei Kryptosporidien oder Mikrosporidien.

Eine chronische Isosporiasis mit Durchfällen von mehr als vier Wochen gilt als AIDS-definierend. Der Nachweis der relativ großen Oozysten gelingt in den normalen Stuhluntersuchungen auf Parasiten, aber auch in säurefesten Färbungen. Im Blut besteht meist eine Eosinophilie (Certad 2003).

Als Therapie eignet sich Cotrimoxazol (960 mg/die, eine Woche). Etwas weniger effektiv ist Ciprofloxacin (Verdier 2000). Rezidive kommen auch trotz ART und Sekundärprophylaxe mit Cotrimoxazol vor (Lagrange-Xelot 2008).

Literatur

- Certad G, Arenas-Pinto A, Pocater L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with hiv: clinical characterization. Am J Trop Med Hyg 2003, 69:217-22.
- Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, cyclospora. Ann Int Med 1996;124:429-41
- Kulkarni SV, Kairon R, Sane SS, et al. Opportunistic parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea by the level of immunosuppression. Indian J Med Res 2009, 130:63-6.
- Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the HAART era in France. HIV Med 2008;9:126-30.
- Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora caytanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000, 132:885-8.

Kokzidioidomykose

Die Schimmelpilz-Infektion mit *Coccidioides immitis* tritt endemisch im Südwesten der USA auf (Reviews: Galgiani 2005, Ampel 2007). Bei Patienten, die sich in diesen Regionen (Arizona, New Mexico) aufgehalten haben, sollte man an die Erkrankung denken.

Die Sporen werden inhaliert, primär befallen ist die Lunge (Pappagianis 1993). Etwa 1–3 Wochen nach Exposition kommt es zu einem Pneumonie-ähnlichen Krankheitsbild mit Fieber, Husten, Brustschmerzen und Krankheitsgefühl. Bei Immunkompetenten heilt die Infektion, die oft auch symptomatisch verläuft, meist folgenlos aus. Gelegentlich bleiben Kavernen zurück, die selten auch einer chirurgischen Intervention bedürfen (Jaroszewski 2009). Disseminierte Kokzidioidomykosen über Lunge und Hiluslymphknoten hinaus (zum Beispiel chronische Meningoenzephalitiden) kommen fast nur bei deutlichem Immundefekt von weniger als 250 CD4-Zellen/ μ l vor (Ampel 2007, Drake 2009). Sie sind AIDS-definierend. In der „prä-HAART-Ära“ war die Prognose schlecht. Bei 602 Patienten mit disseminierter Kokzidioidomykose betrug die Mortalität nach einem Jahr 63 % (Jones 1995). Der Verlauf heute durch ART meist milder (Masannat 2010).

Die Serologie ist bei immundefizienten Patienten meist wenig hilfreich. Die Diagnose kann meistens aus Kulturen oder histologischen Materialien gestellt werden (Adam 2009). Der Verdacht ist dem Laborpersonal mitzuteilen, da eine hohe Infektionsgefahr besteht.

Sowohl Amphotericin als auch Azole wirken (Hernandez 1997), sie sollten u.U. kombiniert werden (Ampel 2007). Detaillierte Empfehlungen für unterschiedliche Situationen (meningeale oder disseminierte Fälle müssen intensiver behandelt werden) finden sich bei Galgiani 2005. Fluconazol sollte als Erhaltungstherapie hochdosiert gegeben werden (400 mg). Auch Posaconazol kommt in Frage (Schein 2011). In den letzten Jahren ist die Erkrankung durch ART seltener geworden. Die Erhaltungstherapie kann wohl bei CD4-Zellen über 250/ μ l und initial pulmonalem Befall abgesetzt werden. Bei meningealer Beteiligung wird allerdings weiterhin eine lebenslange Therapie empfohlen (Woods 2000, Galgiani 2005, Ampel 2007).

Literatur

- Adam RD, Elliott SP, Taljanovic MS. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med* 2009, 122:770-7.
- Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:336-42.
- Drake KW, Adam RD. Coccidioidal meningitis and brain abscesses: analysis of 71 cases at a referral center. *Neurology* 2009, 73:1780-6.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1217-23.
- Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazorra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16:592-4.
- Jaroszewski DE, Halabi WJ, Blair JE, et al. Surgery for pulmonary coccidioidomycosis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009, 88:1765-72.
- Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1-7.
- Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993, 12:301-9.
- Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011, 53:1252-4.
- Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis* 2000, 181:1428-34.

Leishmaniose (viszerale)

Leishmaniose ist der Sammelbegriff für Infektionen mit Protozoen der Gattung Leishmanien; zu unterscheiden ist die kutane von der viszeralen Leishmaniose (Kalar Azar), die Manifestationsform hängt u. a. von der Spezies ab (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*). Der WHO zufolge sind 12 Millionen Menschen infiziert, 350 Millionen leben in Risikogebieten. Die Leishmaniose ist damit eine der wichtigsten Parasitosen überhaupt. In Europa ist vor allem der Mittelmeerraum mit Spanien, Portugal, Frankreich und Italien betroffen (meist *L. infantum*). Eine Übersicht ist unter www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html aufrufbar.

HIV-Patienten erkranken häufiger an viszeraler Leishmaniose. In Spanien ist ein Drittel der Patienten HIV-infiziert (Gil-Prieto 2011). Obwohl vieles dafür spräche, gilt die Leishmaniose nicht als AIDS-definierend. Eine Auswertung von 15 Fällen aus Deutschland zeigte bei allen eine deutliche Immunsuppression (meist unter 100 CD4-Zellen/ μ l). Einige Patienten waren mehrere Jahre nicht mehr in den Endemiegebieten gewesen (Albrecht 1998).

Die fast obligate Panzytopenie, die bei HIV-Patienten besonders ausgeprägt ist (Pintado 2001), reflektiert den Knochenmarkbefall. Fieber, Hepatosplenomegalie und mukokutane Läsionen sind weitere Symptome. Die Diagnose wird meist über ein Knochenmarksaspirat gestellt.

Die Therapie der viszeralen Leishmaniose ist schwierig (Übersicht: Olliaro 2005). Seit etwa 60 Jahren werden Antimonpräparate wie Stibogluconat (Pentostam®) und Megluminantimonat (Glucantime®) eingesetzt. Diese Präparate (Dosierung 20 mg/kg/Tag i.m. oder – weniger schmerzhaft – i.v. für 28 Tage) sind zwar billig, doch sehr toxisch. Myalgien, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden, Pankreatitis und Kardiotoxizität zwingen oft zum Abbruch (Laguna 1999). Kombinationstherapien sind wohl gleichwertig effektiv und erlauben eine Verkürzung der Therapie (van Griensven 2010, Sundar 2011).

Nach der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft gilt noch liposomales Amphotericin B (AmBisome®) als Mittel der Wahl (täglich 2–5 mg pro kg). Die Wirkung ist neueren Studien zufolge jedoch nicht immer optimal (Rijtmeier 2011, Sinha 2011). Auch klassisches Amphotericin B ist wirksam (Lachaud 2009). Eine Alternative – weil verträglich, wirksam und als einziges Leishmanien-Medikament oral bioverfügbar – ist das Alkylphosphocholin-Analogon Miltefosine (Impavido®), das 2004 in Deutschland zugelassen wurde. Wie Miltefosine den Leishmanien-Metabolismus hemmt, ist noch unklar, aber in einer großen Phase-III-Studie in Indien hat es sich als effektiv erwiesen (Sundar 2002). Eine randomisierte Studie in Äthiopien zeigte bei HIV-Patienten allerdings eine etwas schwächere Wirkung als unter Stibogluconat, bei allerdings besserer Verträglichkeit (Rijtmeier 2006). Die Dosierung liegt bei 100 mg/die (monatliche Kosten: fast 2.300 Euro!). Wir haben einige Patienten erfolgreich mit Miltefosine behandelt. Auch das Aminoglykosid Paromomycin scheint intramuskulär wirksam zu sein (Sundar 2007+2011), wie mindestens zwei randomisierte Studien aus Indien zeigten. In Europa ist Paromomycin (Humatin®) bislang nur als lokales Darmtherapeutikum zugelassen.

Als Sekundärprophylaxe scheint möglicherweise auch Pentamidin zu funktionieren (Patel 2009), wirkungslos ist dagegen wahrscheinlich Fluconazol (Rybniker 2009). Mit Leishmanien-Rezidiven ist in fast der Hälfte der Fälle zu rechnen. ART scheint dies zu ändern – ein weiteres Argument für eine Aufnahme der viszeralen Leishmaniose in die AIDS-Klassifikation (de La Rosa 2002, Fernandez-Cotarelo 2003).

Literatur

- Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for *Leishmania donovani*. Arch Pathol Lab Med 1996, 120:189-98.
- Albrecht H. Leishmaniosis – new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. AIDS 1998, 12:2225-6.
- de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. J Clin Microbiol 2002, 40:762-7.
- Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003, 37: 973-7.
- Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997-2008). Am J Trop Med Hyg 2011, 85:820-5.
- Lachaud L, Bourgeois N, Plourde M, et al. Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfected with HIV type 1 and *Leishmania infantum*. Clin Infect Dis 2009, 48:e16-22.
- Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9.
- Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. Lancet Infect Dis 2005, 5:763-74.
- Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. Trop Med Int Health 2009, 14:1064-70.
- Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. Clin Infect Dis 2006, 43:357-64.
- Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. Clin Infect Dis 2011, 53:e152-8.
- Rybniker J, Goede V, Mertens J, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with intravenous pentamidine and oral fluconazole in an HIV-positive patient with chronic renal failure – a case report and brief review of the literature. Int J Infect Dis. 2009 Aug 31.
- Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. Clin Infect Dis 2011, 53:e91-8.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002, 347:1739-46.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2007;356:2571-81.
- Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2011, 377:477-86.
- van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, et al. Combination therapy for visceral leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2010, 10:184-194.

Mikrosporidien

Die Mikrosporidiose ist weltweit eine wichtige Ursache von Diarrhoen bei HIV-Patienten. Verursacht wird sie durch obligat intrazelluläre Protozoen, die Mikrosporidien. Mindestens vier humanpathogene Genera sind beschrieben worden, *Enterocytozoon bienersi* ist der wichtigste. Auch in Deutschland zählten Mikrosporidien früher zu den häufigen Durchfallerregern (Sobottka 1998). Durch ART ist die Inzidenz stark rückläufig. Die Mikrosporidien sind nicht AIDS-definierend, obwohl die chronische Mikrosporidiose fast ausschließlich massiv immunsupprimierte Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl betrifft.

Die Diarrhoen können sehr stark sein, sind meist wässrig, ohne Blutbeimengung und werden von abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Fieber fehlt fast immer. Selten wurden Myositiden, Keratokonjunktivitiden und Sinusitiden beschrieben. Infektionen der Gallenwege kommen häufiger vor.

Mehr noch als bei Kryptosporidien gilt, dass das Labor Erfahrung haben muss. Mikrosporidien sind sehr klein, und wer nicht explizit danach gefragt wird, sieht sie nicht! Kulturen sind nicht allgemein etabliert. Der Nachweis gelingt am besten mit Spezialfärbungen. Spezieller Transport oder Aufbereitung sind nicht notwendig.

Albendazol (Eskazole® 2 x 1–2 Tbl. à 400 mg/die für 4 Wochen) wirkt relativ gut, aber keineswegs immer. Vor allem *E. bieneusi* ist gegen Albendazol weitgehend resistent. Aus Frankreich wurden positive Resultate zu Fumagillin (Cave Thrombozytopenien!) publiziert, die Fallzahlen sind jedoch klein (Molina 2002). Auch zu Niazoxanid (siehe *Kryptosporidien*) gibt es Fallberichte (Bicart-See 2000). Symptomatisch kommt auch Thalidomid in Frage. Am effektivsten scheint jedoch die ART-vermittelte Immunrekonstitution zu sein (Carr 1998+2002, Maggi 2000).

Literatur

- Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:167-8.
- Carr A, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 347:1381.
- Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61.
- Leder K, Ryan N, Spelman D, Crowe SM. Microsporidial disease in HIV-infected patients: a report of 42 patients and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1998, 30:331-8.
- Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:213-7.
- Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346:1963-9.
- Sobottka I, Schwartz DA, Schottelius J, et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. *Clin Infect Dis* 1998, 26:475-80.

Nokardien

Nokardien sind aerobe Bakterien bzw. Aktinomyzeten, die weltweit vorkommen. Es existieren verschiedene Spezies, die vor allem Pneumonien, aber auch systemische Erkrankungen verursachen. Bei 30 HIV-Patienten mit Nokardiosen war in 21 Fällen die Lunge betroffen (Uttamchandani 1994). Pulmonale Nokardiosen werden oft mit einer Tuberkulose verwechselt. Extrapulmonale Manifestationsorte sind Haut, Gehirn, aber auch Nieren, Muskeln und Knochen. Die Immunantwort auf Nokardien ist zellulär, das Erkrankungsrisiko ist daher bei Immunschwäche erhöht. Bei HIV-Patienten sind Nokardien-Infektionen allerdings eher selten, meist liegt ein schwerer Immundefekt vor (Javaly 1992, Uttamchandani 1994). Nokardiosen sprechen gut auf Sulfonamide wie Sulfadiazin an (Pintado 2003). Bei Verdacht auf die Erkrankung sollte man sich von einem erfahrenen Labor beraten lassen, in Deutschland liegt das Nationale Konsiliarlaboratorium für Aktinomyzeten in Bonn (alles weitere unter: <http://mibi03.meb.uni-bonn.de/~groups/schaal/>).

Literatur

- Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with hiv infection. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 1992,71:128-38.
- Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:716-20.
- Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994, 18:348-53.

Penicillium marneffeii

Die meisten Pilze der *Penicillium*-Spezies sind nicht pathogen. Eine Ausnahme ist *Penicillium marneffeii*, der vor allem in Südostasien – vor allem während der Regenzeit – ein Problem ist (Le 2011). Dort ist die Erkrankung neben der Kryptokokkose die häufigste Pilzinfektion bei AIDS. Fast immer liegt ein schwerer Immundefekt vor. Nach der CDC-Klassifikation gilt die Infektion dennoch nicht als AIDS-definierend. Die einzigen bekannten Wirte für *Penicillium marneffeii* sind Menschen und Ratten, möglicherweise auch Hunde.

Lunge und Haut sind am häufigsten betroffen, disseminierte Verläufe möglich (Ma 2005). Die Klinik besteht aus hohem, prolongiertem Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, Husten und Hämoptysen. Die kutanen Läsionen erinnern an Mollusken. Leber und Milz sind oft vergrößert (siehe Bildtafel!). Diagnostisch entscheidend ist die Kultur aus Blut, Knochenmark, Sputum oder Biopsaten. Neuerdings wird auch ein Bluttest auf Galaktomannan, einem Bestandteil der Zellwand von *Penicillium marneffei*, empfohlen (Huang 2007).

Randomisierte Therapiestudien gibt es nicht. Amphotericin B, Voriconazol und Itraconazol sind wirksam (Supparatpinyo 2007, Ustianowski 2008). Zur Vermeidung von Rezidiven ist eine Dauer-Prophylaxe mit Itraconazol zu empfehlen (Supparatpinyo 1998). Eine Primärprophylaxe ist dagegen auch bei längerem Aufenthalt in Endemiegebieten nicht sinnvoll (Chariyalertsak 2002). Den einzigen Patienten, den wir gesehen haben, hatte mehrere Monate Thailand bereist (Sobottka 1996).

Literatur

Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002, 34:277-84.

Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffei* infection and cryptococcosis among patients infected with HIV. *J Clin Microbiol* 2007;45:2858-62.

Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, Seasonality, and Predictors of Outcome of AIDS-Associated *Penicillium marneffei* Infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis* 2011, 52:945-52.

Ma ES, Ho PL. Disseminated *Penicillium marneffei* infection. *Br J Haematol* 2005, 130:2.

Sobottka I, Albrecht H, Mack D, et al. Systemic *Penicillium marneffei* infection in a German AIDS patient. *Eur J Clin Mic Inf Dis* 1996,15:256-9.

Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the HIV. *N Engl J Med* 1998, 339:1739-43.

Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:350-3.

Ustianowski AP, Sieu TP, Day JN. *Penicillium marneffei* infection in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:31-6.

Rhodokokken

Rhodococcus equi (früher *Corynebakterium equi*) ist ein sporenloser, gram-positiver, intrazellulärer Erreger, der ubiquitär und vor allem in trockenen, staubigen Erdböden vorkommt. *R. equi* wurde auf allen Kontinenten gefunden und ist vor allem in der Veterinärmedizin bedeutsam. Bei Fohlen ist *R. equi* der weitaus wichtigste Erreger von Atemwegserkrankungen. Auch Menschen können sich infizieren. Bereits 1986 wurde der erste Fall eines AIDS-Patienten beschrieben (Samies 1986). In einer Fallsammlung von 78 HIV-Patienten waren überwiegend Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l betroffen (Capdevila 1997).

Klinisch bestehen schwere granulomatöse oder auch abszedierende Pneumonien, gelegentlich auch disseminierte Infektionen. Hauptsymptome sind Fieber, Dyspnoe und unproduktiver Husten (Capdevila 1997). Röntgenologisch zeigen sich häufig Kavernen in den Oberlappen (Marchiori 2005).

Rhodokokken werden am besten in Sputum- und Blutkulturen nachgewiesen (Torres-Tortosa 2003). Im Sputum werden die coryneforme Bakterien allerdings häufig mit diphteroiden Keimen der Mundflora verwechselt.

Erythromycin, Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin oder Vancomycin sind wirksam. Die Substanzen werden zum Teil auch kombiniert. Die Therapie führt jedoch trotz ART mitunter nicht zu einer Ausheilung (Plum 1997, Sanz-Moreno 2002, Ferretti 2011), so dass bei den teilweise ausgedehnten Kavernen auch chirurgische Maßnahmen erforderlich werden können. ART verbessert allerdings insgesamt die Prognose, weshalb jeder Patient unbedingt antiretroviral behandelt werden sollte (Torres-Tortosa 2003, Topino 2010).

Literatur

- Capdevila JA, Bujan S, Gavalda J, Ferrer A, Pahissa A. Rhodococcus equi pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1997, 9:535-41.
- Ferretti F, Boschini A, Iabichino C, et al. Disseminated Rhodococcus equi infection in HIV infection despite highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2011, 11:343.
- Marchiori E, Muller NL, de Mendonca RG, et al. Rhodococcus equi pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. *Br J Radiol* 2005, 78:783-6.
- Plum G, Fätkenheuer G, Hartmann P, et al. Secondary prophylaxis of Rhodococcus equi pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. *Clin Microbiol Infect* 1997, 3:141-143.
- Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of the first case in a patient with AIDS. *Am J Med* 1986, 80:685-688.
- Sanz-Moreno J, Flores-Segovia J, Olmedilla-Arregui G, et al. Rhodococcus equi pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. *AIDS* 2002, 16:509-11.
- Topino S, Galati V, Grilli E, Petrosillo N. Rhodococcus equi infection in HIV-infected individuals: case reports and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2010, 24:211-22.
- Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by Rhodococcus equi in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. *Chest* 2003, 123:1970-6.

Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi ist ein durch den infizierten Kot von Raubwanzen übertragbares Protozoon, das sich fast ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent findet. Es verursacht die Chagas-Krankheit, die in Südamerika eine der häufigsten Ursachen für Kardiomyopathien ist.

HIV-Patienten haben häufiger und höhere Parasitämien (Sartori 2002), was vermutlich daran liegt, dass die Trypanosomen-spezifische Immunantwort vorwiegend zellulärer Natur ist. Weitaus häufiger als bei nicht HIV-Infizierten findet sich bei HIV-infizierten Patienten außerdem eine meist schwere Meningoenzephalitis, die radiologisch nicht von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem primär zerebralen Lymphom zu unterscheiden ist. Am wahrscheinlichsten ist eine Reaktivierung (Diazgranados 2009, de Almeida 2011). Bei HIV-Patienten aus Südamerika sollte die Trypanosomen-Infektion deshalb differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Silva 1999, Cordova 2008, Llenas-García 2012).

Zur Diagnose führt die Serologie (kann auch negativ sein) und der Nachweis aus dem Liquor. Die Therapie mit zum Beispiel Benznidazol ist zwar wirksam, die Mortalität dennoch sehr hoch (Sartori 2007, Cordova 2008). Möglicherweise wirken auch Itraconazol oder Ketoconazol (de Almeida 2009).

Literatur

- Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis* 2008, 12:587-92.
- de Almeida EA, Ramos Júnior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011, 44:762-70.
- de Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, et al. Aetiological treatment with itraconazole or ketoconazole in individuals with *Trypanosoma cruzi*/HIV co-infection. *Ann Trop Med Parasitol* 2009, 103:471-6.
- Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, et al. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 2009, 9:324-30.
- Llenas-García J, Hernando A, Fiorante S, et al. Chagas disease screening among HIV-positive Latin American immigrants: an emerging problem. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jan 19.
- Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol* 2007;101:31-50.
- Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis* 2002, 186:872-5.
- Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 1999, 20:342-9.

12. Kaposi-Sarkom

CHRISTIAN HOFFMANN, STEFAN ESSER

Das Kaposi-Sarkom (KS) ist die häufigste AIDS-definierende Neoplasie. Im Jahr 1981 führte ein bis dahin nicht beobachtetes, gleichzeitiges Auftreten des KS mit Pneumocystis-Pneumonien bei jungen, homosexuellen Männern zur Erstbeschreibung von AIDS. Benannt ist diese Tumorentität nach dem ungarischen Hautarzt Moritz Kaposi. Dieser hatte gut 100 Jahre zuvor erstmals das „klassische“ KS beschrieben, eine nicht mit HIV assoziierte Variante, die vorwiegend bei älteren Männern aus dem osteuropäischen-mediterranen Raum mit genetischer Disposition vorkommt. Daneben gibt es in einigen Ländern südlich der Sahara noch das „endemische“ KS. Das „klassische“ KS ist relativ gutartig, befällt oft nur die Haut an den unteren Extremitäten und unterscheidet sich damit klinisch deutlich vom HIV-assoziierten KS, von dem im Folgenden die Rede sein soll.

Das HIV-assoziierte KS befällt vor allem Haut und Schleimhäute. Oft sind jedoch auch Lymphknoten und innere Organe wie Gastrointestinaltrakt, Lunge oder Leber betroffen. Lymphatischer oder viszeraler Befall kommen mitunter auch isoliert vor, ohne dass die Haut beteiligt ist. Der Verlauf des KS ist sehr variabel und reicht von einzelnen, über Jahre stationären Läsionen bis zu ausgesprochen aggressiven, innerhalb weniger Wochen zum Tode führenden Verläufen. In den 80er und frühen 90er Jahren in den HIV-Ambulanzen noch allgegenwärtig und eine der häufigsten AIDS-Erkrankungen überhaupt, ist die KS-Prävalenz durch den breiten ART-Einsatz seit Mitte der 90er Jahre deutlich rückläufig (Franceschi 2010) und beträgt inzwischen kaum noch ein Zehntel im Vergleich zu früheren Jahren (Grabar 2006, Simard 2011). Auch ist der klinische Verlauf heute meist milder; insbesondere die früher oft foudroyanten, schwer entstellenden und oft fatalen Manifestationen sind heute eine Seltenheit geworden. Ein Sonderfall ist das KS im Rahmen eines Immundefizienzsyndroms (IRIS). Dabei kommt es wenige Monate nach Einleitung einer ART zu zum Teil sehr aggressiven Verläufen mit oft viszeralem Befall, die Mortalität ist hoch (Crane 2005, Achenbach 2012). Hohe HHV-8- und HIV-Virämien scheinen Risikofaktoren für ein solches IRIS-KS zu sein (Letang 2009).

Der zelluläre Ursprung der typischen KS-Spindelzellen wird noch immer kontrovers diskutiert – neuere Untersuchungen lassen am ehesten lymphatische, endotheliale Zellen vermuten (Dupin 2006). Seit 1994 ist bekannt, dass das KS durch eine Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8, von einigen Autoren immer noch als „Kaposi sarcoma-associated herpesvirus“ KSHV bezeichnet) mit verursacht wird. HHV-8 lässt sich stets im Tumorgewebe nachweisen, die Höhe der HHV-8-Viruslast im Serum korreliert recht gut mit der KS-Progression (Laney 2007). Bei HIV-Patienten mit KS besteht häufig eine signifikante HHV8-Virämie (Marshall 2010). Übertragen wird HHV-8 wie andere Herpesviren überwiegend durch Speichel (Pauk 2000), aber auch sexuell, vertikal und über Blut (Pica 2008). In manchen Regionen (Italien, Zentralafrika) lässt sich HHV-8 bei bis zu 50 % der Bevölkerung nachweisen. Die genaue Rolle von HHV-8 in der KS-Entstehung ist allerdings nicht klar. Eine alleinige Infektion mit HHV-8 führt nicht zwangsläufig zum KS. Interaktionen vor allem mit HIV (Aoki 2004), möglicherweise auch mit anderen Viren wie HHV-6 und HSV-1, veränderte Signaltransduktionsketten, eine erhöhte Produktion von Wachstumsfaktoren sowie Zytokindysregulationen spielen eine Rolle (McCormack 2005).

Unter HIV-Patienten sind fast ausschließlich homosexuelle Männer betroffen; bei Frauen, Kindern oder Hämophilen ist das KS eine Rarität. Ein Immundefekt bzw. niedrige CD4-Zellen fördern Entstehung und Wachstum, sind aber keineswegs Bedingung. So ist das KS eine der wenigen AIDS-Erkrankungen, die auch bei gutem

Immunstatus auftreten. Rund 29 % aller Patienten, die in den USA 1996–2007 an KS-Studien teilnahmen, hatten über 300 CD4-Zellen/ μ l und eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (Krown 2008). In einer Studie korrelierte die Aktivierung der CD8-Zellen stärker mit der Progression als die CD4-Zellen (Stebbing 2006).

Klinik, Verlauf

Typischerweise zeigen sich KS anfangs als hell- bis lividrote, spindelförmige Flecken oder Knoten, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. In der Mundschleimhaut ist oft der harte Gaumen betroffen. Prädilektionsstellen gibt es jedoch nicht – jede Lokalisation ist möglich.

Der weitere Verlauf variiert stark. Die Tumoren können über Jahre so gut wie unverändert bleiben oder in wenigen Wochen rasch wachsen und sich disseminiert ausbreiten. Rasches Wachstum geht mitunter mit Schmerzen und gelbgrünen Verfärbungen der Tumorumgebung (Einblutungen!) einher. Zentrale Nekrosen und Exulzerationen mit Blutungsneigung sind ebenso möglich wie zum Teil massive Ödeme, insbesondere an den Extremitäten, genital und im Gesicht. Abheilende KS blassen oft zunächst ab, verlieren an Größe und hinterlassen noch oft für Monate manchmal sogar lebenslang schmutzig-graubraune bis hellbraune Hyperpigmentierungen. Diese werden durch Hämosiderin-Ablagerungen, aber auch durch vermehrte Melanozytenstimulation infolge der Inflammation verursacht. Lymphödeme können besonders an den Unterschenkeln über Jahre persistieren.

Diagnostik

Obwohl das KS meist eine Blickdiagnose ist, sollte großzügig und in allen nicht ganz eindeutigen Fällen eine Histologie (Exzision oder Inzision) entnommen werden. Nur so werden Differentialdiagnosen wie kutane Lymphome, ein Angiosarkom, ein Erythema elevatum et diutinum oder eine Bazilläre Angiomatose nicht übersehen. Histologisch finden sich die typischen spindelförmigen KS-Zellen, begleitet von lymphohistiozytären Infiltraten und schlitzförmigen, von Erythrozyten-Extravasaten umgebene Gefäßneubildungen. Bei definitiver Diagnose sollte der Ausbreitungsgrad geklärt werden, und zwar durch:

1. Komplette Inspektion (oral und genitaler Schleimhäute! In den Mund gucken!)
2. Sonografie des Abdomens
3. Gastroduodenoskopie und Koloskopie (bei Befall der Schleimhäute obligat)
4. Röntgen-Thorax (zum Ausschluss eines pulmonalen Befalls)

Therapie

Bei naiven Patienten steht die Einleitung der ART an erster Stelle. Bei gering ausgeprägtem Befall wird nur in etwa 20 % eine zusätzliche Therapie benötigt (Bower 2009). Bei vorbehandelten Patienten ohne ausreichende HI-Virus-suppression sollte die ART optimiert werden. Mit Abfall der HI-Viruslast und einsetzender Immunrekonstitution stabilisieren sich die meisten mukokutanen KS oder heilen sogar ganz ab (bei allerdings oft zurückbleibenden postinflammatorischen Hyperpigmentierungen). In einer Studie an 22 Patienten waren die KS-Läsionen nach 40 Monaten ART bei 18 Patienten komplett und bei 2 partiell abgeheilt – nur 2 waren progredient (Cattelan 2005). Obwohl im Labor und auch im Tierversuch ein direkter anti-proliferativer Effekt für Proteasehemmer gezeigt wurde (Sgadari 2002, Gantt 2011), gibt es keine „ART der Wahl“. Auch NNRTI-haltige und andere ART-Kombinationen sind effektiv, die KS-Läsionen bilden sich genau so gut zurück (Grabar 2006, Martinez 2006). Unter ART wird die humorale Antwort gegen HHV-8 verbessert (Sullivan 2010),

die HHV-8-Virämie sinkt rasch (Cattamanchi 2011). ART-Pausen sollten dagegen vermieden werden: In der SMART-Studie war das KS während der Pausen eine der häufigsten AIDS-Erkrankungen, und zwar vor allem bei Patienten mit KS in der Vorgeschichte (Silverberg 2007).

Mitunter reichen ART und etwaige Lokalthérapien (siehe unten) nicht. Dies ist bei raschem Progress (vor allem im Rahmen eines IRIS!) oder bei Persistenz trotz ART der Fall, aber auch bei viszeralem, ausgedehntem mukokutanem KS-Befall oder bei Ödemen (Grabar 2006). Die in solchen Fällen zusätzlich notwendigen Behandlungsmethoden werden im Folgenden besprochen.

Chemotherapien: Das pegylierte, liposomale Anthrazyklin Doxorubicin (Caelyx®) in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche ist Mittel der Wahl (Di Trolio 2006). Es hat das früher viel verwendete ABV-Schema abgelöst, eine Kombination aus Adriamycin, Bleomycin und Vincristin. Unter Caelyx® werden bis zu 80 % Remissionen erreicht (Lichterfeld 2005). Die Infusionen über 30–60 min alle 2–3 Wochen sind ambulant machbar und meist gut verträglich, eine antiemetische Therapie ist nicht erforderlich. Behandelt wird mindestens bis zur deutlichen partiellen Remission (Tumoren ins Hautniveau abgeflacht, Farbwechsel von livide nach bräunlich und heller), die meist nach 6–8 Zyklen erreicht wird. Rezidive unter Caelyx® treten mit gleichzeitiger ART selten und dann vor allem im ersten Jahr auf (Martin-Carbonero 2008). Wenn es längere Zeit nach dem Ende der Behandlung zum Rezidiv kommt, ist Caelyx® oft durchaus erneut wieder erfolgreich. Ebenso hilft in Einzelfällen und bei ansonsten guter Verträglichkeit eine Therapieintensivierung mit Verkürzung der Zyklen und/oder einer Erhöhung der Dosis. Zu beachten sind die Myelotoxizität und die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Obgleich letztere selten ist und erst oberhalb kumulativer Dosen von 450 mg vorkommt, sind transthorakale Echokardiographien (Auswurfleistung?) zu Therapiebeginn und Kontrollen nach jeweils 6 Zyklen dringend zu empfehlen. Eine weitere Nebenwirkung von Caelyx® ist die „palmoplantare Erythrodyssästhesie“, die sich an Händen und Füßen als schmerzhafte makulöse Erytheme bemerkbar macht (Lorusso 2007). Angesichts der immunsuppressiven Wirkung von Doxorubicin sollten alle Patienten mindestens für die Dauer der Therapie eine Cotrimoxazol-Prophylaxe erhalten, auch wenn die CD4-Zellen über 200 Zellen/µl liegen. Im August 2011 informierte die Firma Janssen-Cilag über einen mehrmonatigen Lieferengpass für Caelyx®. Neue Patienten sollten nicht auf die Substanz eingestellt werden. Als Alternative kann in solchen Fällen liposomales Daunorubicin (DaunoXome®) gelten, dass allerdings wahrscheinlich etwas weniger effektiv ist (Cooley 2007). Inzwischen scheint der Engpass für Caelyx® aber weitgehend behoben.

Auch das Taxan Paclitaxel (Taxol®) ist beim KS effektiv (Tulpule 2002, Dhillon 2005, Stebbing 2006, Cianfrocca 2010). Es ist allerdings stärker myelotoxisch als Caelyx® und führt zudem fast immer zur Alopezie, oft schon nach der ersten Gabe (Patienten informieren!). Paclitaxel sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn das KS unter Anthrazyklintherapie progredient ist oder rezidiert. Neben Paclitaxel scheint auch Docetaxel (Taxotere®) unkontrollierten Studien zufolge wirksam zu sein (Autier 2005, Lim 2005). Bei den Taxanen sind Interaktionen zu beachten, die Spiegel steigen bei gleichzeitiger PI-Gabe (Bundow 2004, Cianfrocca 2011).

Als Rezidiv-Behandlung (nach Anthrazyklin- oder Paclitaxeltherapie) eignen sich auch orales Etoposid (Evans 2002), Irinotecan (Vaccher 2005) und das ABV-Schema. Auch Gemcitabine scheint eine Wirkung zu haben (Strother 2010).

Immuntherapien: Mit Interferon (IFN) werden gute Remissionsraten erreicht, die allerdings wohl etwas niedriger sind als unter liposomalem Doxorubicin (Kreuter 2005). Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Neben der immunmodulierenden

Wirkung induzieren Interferone aber wohl in KS-Zellen die Apoptose und hemmen die Angiogenese. Die Effektivität hängt ab vom Immunstatus. Oberhalb 400 CD4-Zellen/ μ l liegen die Remissionsraten bei über 45 %, unterhalb 200 CD4-Zellen/ μ l bei nur 7 %. Prognostisch bedeutsam sind auch die endogenen IFN- α -Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion erhöht sind und zu einem geringeren Ansprechen führen (> 3 U/ml macht eine IFN-Therapie keinen Sinn).

Standard-Schemata existieren nicht. Meist werden niedrige, subkutane Tagesdosen von 3-6 Mio. IE IFN- α 2b (Roferon®) verwendet, das im Gegensatz zu IFN- α 2a (Intron A®) eine Zulassung für das KS hat (Krown 2002). Nach einer Anleitung durch medizinisches Personal kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen. Mit einsetzender Remission (Stopp des Tumorwachstums, Abflachen der Tumoren, Verlust der livid roten Färbung, Wechsel in bräunliche, hellere Farbtöne) kann die Gabe auf 3x/Woche reduziert werden. Pegylierte Interferone (wöchentliche Gabe möglich, verträglicher als klassische Interferone) sind für das KS nicht zugelassen, die optimale Dosis ist nicht bekannt. Sie sind aber möglicherweise gut wirksam, wie Fallberichte bei AIDS-KS (Van der Ende 2007, Ueno 2007), aber auch beim klassischen KS vermuten lassen (Di Lorenzo 2008).

Neben der regelmäßigen Inspektion des Lokalbefundes an Haut und Schleimhäuten gehören angepasste Staging-Untersuchungen zur Therapiekontrolle.

Tabelle 1: KS-Therapien, wenn die ART und Lokaltherapien nicht reichen

Therapie	Dosierung	Kommentar
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	20 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen	Therapie der Wahl, cave Myelo- und Kardiotoxizität, Hand-Fuß-Syndrom
Liposomales Daunorubicin (DaunoXome®)	40 mg/m ² i.v. alle 2–3 Wochen	Wahrscheinlich etwas schwächer, selten gebraucht, aber Alternative bei Lieferengpass für Caelyx®
Interferon- α 2a (Roferon®)	3–6 x 10 ⁶ I.E. s.c. oder i.m. 3 x / Woche, (Dosis je nach Verträglichkeit steigern)	Zum Teil erhebliche Nebenwirkungen, wohl etwas schwächer als Doxorubicin. Nur bei CD4-Zellen >200/ μ l und begrenztem Befall
Pegyliertes Interferon- α 2b* (PegIntron®)	50 μ g s.c. 1 x / Woche	Wie IFN- α (2a,b), aber besser verträglich, wenig Daten beim AIDS-KS! Off Label-Use!
Paclitaxel (Taxol®)	100 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen oder 135 mg/m ² i.v. alle 3 Wochen	Reservemittel! Cave Neutropenie, periphere Neuropathie, Allergien, Alopezie Off Label-Use! Vorsicht ART-Interaktionen

Lokaltherapien sind verträglich und meist kostengünstig. Gerade einzelne ästhetisch oder funktionell störende Läsionen können mit einer Lokaltherapie schnell und effektiv behandelt werden. Vieles ist möglich: Einfache Camouflage, lokale Kompressionstherapie (Brambilla 2006), aber auch Kryochirurgie, die rein intraläsionale Behandlung mit Vinca-Alkaloiden (Ramirez-Amador 2002), Exzisionen, Bleomycin oder Interferon, oder auch Imiquimod-Creme (Celestin Schartz 2008).

Das KS ist strahlensensibel (Becker 2006). Bei oberflächlichen makulösen oder plaqueförmigen Tumoren reichen Röntgenweichstrahlen in Einzeldosen von 4–5 Gy (Gesamtdosis 20–30 Gy, Fraktionierung 3x/Woche). Bei großflächigen KS mit Ödemen sollte dagegen mit schnellen Elektronen (5 x 2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy bestrahlt werden.

Da das KS eine multilokuläre Systemerkrankung ist, macht eine Operation meist wenig Sinn. Wenn überhaupt, sollten nur kleine, kosmetisch auffällige Tumoren operativ beseitigt werden. Allerdings ist dabei aufgrund des KÖbner-Phänomens mit Narbenrezidiven zu rechnen. Diese werden durch eine Strahlentherapie vermieden, deren Bestrahlungsfeld 0,5–1,0 cm über die Tumorgrenzen hinaus reicht und auch die sich in Gefäßlumen ausbreitenden Tumorzellen erreicht.

Bei KS-bedingten Lymphödemen, vor allem an den Extremitäten, sollten, sofern keine Kontraindikationen (schwere Herz- und/oder Niereninsuffizienz) bestehen, frühzeitig mechanische Lymphdrainagen und ggf. eine angepasste Kompressionstherapie erfolgen. Diese fördern die Rekanalisierung der geschädigten Lymphgefäße und verhindern Komplikationen wie chronische Ulzera.

Lokaltherapien haben im ART-Zeitalter allerdings deutlich an Bedeutung verloren; sie sind heute nur noch selten notwendig.

Neue Therapieansätze: Aufgrund der KS-Pathogenese werden immer wieder neue Therapien vorgeschlagen, darunter Virusstatika, aber auch Zytokine und Angiogenese-Hemmer. Einige sollen im Folgenden stichwortartig erwähnt werden.

- Valganciclovir – senkte die HHV-8-Viruslast in einer randomisierten Studie (Casper 2008). Der Effekt ist wohl größer als unter Valaciclovir und Famciclovir, die beide auch eine antivirale Wirkung haben (Cattamanchi 2011). Klinische KS-Studien mit Valganciclovir sind jedoch noch nicht veröffentlicht. Da HHV-8 an der frühen Tumorgenese beteiligt ist, bleibt abzuwarten, ob überhaupt eine Wirkung bei einem bereits manifesten KS vorhanden ist. Beim klassischen KS blieb Valganciclovir jedenfalls wirkungslos (Krown 2011).
- Interleukin-12 – hohe Ansprechraten in einer Phase II-Studie, allerdings kombiniert mit liposomalem Doxorubicin (Little 2007). Randomisierte Studien fehlen.
- Sirolimus (und Everolimus) – neue Immunsuppressiva aus der Transplantationsmedizin. In unkontrollierten Studien gute KS-Ansprechraten bei HIV-negativen Nierentransplantierten (Stallone 2005, Campistol 2007). Wahrscheinlich wird die Tumor-Angiogenese durch eine verminderte Produktion vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren gehemmt.
- Bevacizumab – eine frühe Studie dieses VEGF-Antikörpers zeigte bei 17 HIV-Patienten mit Progression unter ART moderate Response-Raten von 31 % (Uldrick 2010). Eine Studie zur Kombination mit liposomalem Doxorubicin läuft.
- Imatinib (Glivec®) – bei Leukämien unverzichtbarer Tyrosinkinase-Hemmer, der wohl auch beim KS relevante Wachstumsfaktoren (PDGF) hemmt. Partielle Remissionen bei 5/10 AIDS-KS-Patienten, auch histologisch (Koon 2005).
- Sorafenib (Nexavar®) – neuer Tyrosinkinasehemmer beim Nierenzellkarzinom. Fallberichte zum KS (Ardavanis 2008). Aktuell laufen Phase-1-Studien.
- Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) – MMPs sind in KS-Zellen überexprimiert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem KS in einer (unglücklich designten) Phase II-Studie (Dezube 2006) mit dem MMP-Inhibitor COL-3 Response-Raten bis zu 41 %, allerdings Nebenwirkungen (Photosensitivität, Rash). Ermutigende Phase II-Studie mit topischem Halofuginon (Koon 2011).
- Retinoide (All-trans-Retinoinsäure) hemmen die KS-Proliferation (Corbeil 1994) – als topisch appliziertes Gel (Duvic 2000, Bodsworth 2001), als orale Kapseln (Aboulafia 2003) oder auch intravenös, liposomal modifiziert (Bernstein 2002) wurden einige Studien durchgeführt – die Response-Raten waren aber wohl nicht überzeugend, dass sich dieser Ansatz letztlich nicht durchgesetzt hat.

Literatur

- Aboualfia DM, Norris D, Henry D, et al. 9-cis-retinoic acid capsules in the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Arch Dermatol* 2003; 139:178-86.
- Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 2012; 54:424-33.
- Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances KSHV infectivity. *Blood* 2004; 104: 810-4
- Ardavanis A, Doufexis D, Kountourakis P, Rigatos G. A Kaposi's sarcoma complete clinical response after sorafenib administration. *Ann Oncol* 2008; 19:1658-9.
- Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, et al. Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2005; 152:1026-9.
- Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi s sarcoma. *Onkologie* 2006; 29: 329-33.
- Bernstein ZP, Chanan-Khan A, Miller KC, Northfelt DW, Lopez-Berestein G, Gill PS. A multicenter phase II study of the intravenous administration of liposomal tretinoin in patients with acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi s sarcoma. *Cancer* 2002; 95: 2555-61.
- Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, et al. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 77-87.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi s sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8.
- Bower M, Weir J, Francis N, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2009; 23:1701-6.
- Brambilla L, Toulaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi s sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol* 2006; 33: 451-6.
- Bundow D, Aboualfia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 81-4.
- Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients—the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 1:i17-22.
- Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008; 198:23-30.
- Cattamanichi A, Saracino M, Selke S, et al. Treatment with valacyclovir, famciclovir, or antiretrovirals reduces human herpesvirus-8 replication in HIV-1 seropositive men. *J Med Virol* 2011; 83:1696-703.
- Cattelan AM, Calabro ML, De Rossi A, et al. Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi s sarcoma during highly active antiretroviral therapy. *Int J Oncol* 2005; 27: 779-85.
- Celestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi s sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:585-91.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68:827-33.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 2010; 116:3969-77.
- Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist* 2007; 12:114-23.
- Corbeil J, Rapaport E, Richman DD, Looney DJ. Antiproliferative effect of retinoid compounds on Kaposi's sarcoma cells. *J Clin Invest* 1994; 93:1981-6.
- Crane HM, Deubner H, Huang JC, Swanson PE, Harrington RD. Fatal Kaposi's sarcoma-associated immune reconstitution following HAART initiation. *Int J STD AIDS* 2005; 16:80-3.
- Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, Aboualfia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi s sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1389-94.
- Dhillon T, Stebbing J, Bower M. Paclitaxel for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5:215-9.
- Di Lorenzo G, Di Trollo R, Montesarchio V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: a retrospective study. *Cancer* 2008; 112:1147-52.
- Di Trollo R, Di Lorenzo G, Delfino M, De Placido S. Role of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi s sarcoma: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 253-63.
- Dupin N, Grange PA. Looking for the target cell of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Invest Dermatol* 2006; 126:545-7.
- Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1461-9.
- Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3236-41.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010; 103:416-22.
- Gantt S, Carlsson J, Ikoma M, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]
- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi s sarcoma with and without visceral involvement. *JCO* 2006; 24: 3408-14.

- Koon HB, Bubley GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi s sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 982-9.
- Koon HB, Fingleton B, Lee JY, et al. Phase II AIDS Malignancy Consortium trial of topical halofuginone in AIDS-related Kaposi sarcoma. *J AIDS* 2011, 56:64-8.
- Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest* 2005, 23:653-9.
- Krown SE, Dittmer DP, Cesarman E. Pilot study of oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2011, 203:1082-6.
- Krown SE, Lee JY, Dittmer DP; AIDS Malignancy Consortium. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2008, 358:535-6.
- Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res* 2002, 22:295-303.
- Krown SE. AIDS-associated Kaposi s sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:395-402.
- Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW, et al. Human herpesvirus 8 presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi s sarcoma. *AIDS* 2007; 21:1541-5.
- Letang E, Almeida JM, Miró JM, et al. Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome-associated with Kaposi sarcoma in Mozambique: A Prospective Study. *J AIDS* 2009 Oct 1. [Epub ahead of print]
- Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi s sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005; 33: 140-7.
- Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2005; 103: 417-21.
- Little RF, Aleman K, Kumar P, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with interleukin-12 for AIDS-related Kaposi sarcoma. *Blood* 2007, 110:4165-71.
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome). *Ann Oncol* 2007;18:1159-64.
- Marshall V, Martró E, Labo N, et al. Kaposi sarcoma (KS)-associated herpesvirus microRNA sequence analysis and KS risk in a European AIDS-KS case control study. *J Infect Dis* 2010, 202:1126-35.
- Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi s sarcoma. *AIDS* 2004; 18: 1737-40.
- Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis* 2008, 47:410-7.
- Martinez V, Caumes E, Gambotti L, et al. Remission from Kaposi s sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2006; 94: 1000-6.
- McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science* 2005; 307: 739-41.
- Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000, 343:1369-77.
- Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2007:152-6.
- Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradeacyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002, 38:460-7.
- Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002, 8: 225-32.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.
- Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011, 117:1089-96.
- Stallone G, Schem A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005, 352:1317-23.
- Stebbing J, Wildfire A, Portsmouth S, et al. Paclitaxel for anthracycline-resistant AIDS-related Kaposi s sarcoma: clinical and angiogenic correlations. *Ann Oncol* 2003; 14: 1660-6.
- Strother RM, Gregory KM, Pastakia SD, et al. Retrospective analysis of the efficacy of gemcitabine for previously treated AIDS-associated Kaposi's sarcoma in western Kenya. *Oncology* 2010, 78:5-11.
- Sullivan SG, Hirsch HH, Franceschi S, et al. Kaposi sarcoma herpes virus antibody response and viremia following highly active antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort study. *AIDS* 2010, 24:2245-52.
- Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002, 95:147-54.
- Ueno T, Mitsuishi T, Kimura Y, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi s sarcoma: successful treatment with interferon-alpha. *Eur J Dermatol* 2007;17:539-40.
- Uldrick T, Wyvill K, Kumar P. A phase II study targeting vascular endothelial growth factor with the humanized monoclonal antibody bevacizumab in the treatment of patients with HIV-associated kaposi sarcoma. Abstract 31, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Van der Ende M, Mulder JW, van den Berge M, Blok W, Schutten M. Complete clinical and virological remission of refractory HIV-related Kaposi's sarcoma with pegylated interferon alpha. *AIDS* 2007;21:1661-2.

13. Maligne Lymphome

CHRISTIAN HOFFMANN

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems, die rasch und aggressiv wachsen und unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod führen. Unterschieden wird zwischen dem Morbus Hodgkin (MH) und der großen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind HIV-Patienten von allen Lymphom-Arten deutlich häufiger betroffen (siehe Tabelle 1) – das höchste Risiko besteht für aggressive NHL der B-Zell-Reihe. Durch ART ist die Inzidenz deutlich zurückgegangen, jedoch nicht ganz so eindrucksvoll wie beim Kaposi-Sarkom oder den meisten OIs (COHERE 2009, Franceschi 2010). Der relative Anteil der Lymphome an allen AIDS-Erkrankungen hat daher zugenommen. Der Rückgang zeigt sich vor allem bei Subtypen, die oft erst bei massivem Immundefekt auftreten (Kirk 2001, Polesel 2008).

In einigen HIV-Kohorten haben maligne Lymphome das Kaposi-Sarkom als häufigstes malignom überholt. In der EuroSIDA-Studie stieg der Anteil maligner Lymphome an den AIDS-Erkrankungen von weniger als 4 % in 1994 auf 16 % in 1998 (Mocroft 2000). Bei AIDS-assoziierten Todesfällen sind Lymphome inzwischen die bei weitem häufigste Ursache, in Frankreich betrug der Anteil 2010 etwa 24 %. Lymphome verursachten damit Todesfälle als PML und PCP zusammen, die beiden gefährlichsten OI (Morlat 2012).

Tabelle 1: Relatives Risiko verschiedener Lymphome bei HIV-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (u.a. nach Goedert 2000)

Maligne NHL insgesamt	165
Hochmaligne NHL	348
Immunoblastische NHL	652
Burkitt NHL	261
Nicht klassifizierbar	580
Primäre ZNS Lymphome (PZNSL)	> 1000
Niedrigmaligne NHL	14
Plasmozytom	5
Morbus Hodgkin	8

Maligne Lymphome sind bei HIV-Patienten biologisch sehr heterogen. Häufigkeit und Ausmaß von onkogenen Mutationen oder von Zytokin-Dysregulationen differieren ebenso wie der histogenetische Ursprung der malignen Zellen (Porcu 2000). Sehr variabel ist zudem die Assoziation mit EBV und anderen onkogenen Viren wie HHV-8 oder SV40. Dies gilt auch für das Ausmaß des Immundefektes. Während Burkitt-Lymphome und der Morbus Hodgkin sich häufig auch noch bei gutem Immunstatus finden, sind bei immunoblastischen und insbesondere bei primären ZNS-Lymphomen (PZNSL) schwere Immundefekte die Regel. Es scheint somit „opportunistische“ Lymphom-Subtypen zu geben, die eher aufgrund des Immundefekts entstehen, bei anderen ist dagegen die durch HIV verursachte chronische B-Zell-Stimulation entscheidend, für die wiederum niedrige Virämien schon ausreichen und die sich auch unter ART nicht so schnell bessert (Epeldegui 2007, Zoufaly 2009, Regidor 2011).

Allerdings teilen HIV-assoziierte Lymphome – sowohl NHL als auch MH – zahlreiche klinische Eigenschaften. Charakteristisch sind ein meist aggressives Wachstum,

ein bei Diagnose oft fortgeschrittenes Stadium mit häufig extranodalen Manifestationen, ein geringeres therapeutisches Ansprechen, eine hohe Rezidivrate sowie eine insgesamt ungünstige Prognose (Levine 2000). Obwohl sich die Prognose insgesamt deutlich verbessert hat (siehe unten), bleibt das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu HIV-negativen NHL etwa doppelt so hoch (Chao 2010).

Die Therapie maligner Lymphome bleibt problematisch. Eine aggressive Chemotherapie bei bestehendem Immundefekt ist zwar bei vielen Patienten möglich – sie ist jedoch komplikationsreich und bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen HIV-Medizinern und hämatologisch-onkologisch erfahrenen Ärzten.

Im Folgenden werden systemische NHL, das PZNSL und der Morbus Hodgkin gesondert besprochen. Ebenfalls erwähnt werden soll der Morbus Castleman als eigene Entität, obwohl er eigentlich nicht zu den malignen Lymphomen zählt. Niedrigmaligne (indolente) NHL sind bei HIV-Patienten so selten, dass auf sie hier nicht eingegangen werden soll – ihre Therapie sollte sich an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren.

Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die enge Assoziation zwischen NHL und AIDS ist lange bekannt – nur rund ein Jahr nach der AIDS-Erstbeschreibung und noch vor der Entdeckung von HIV selbst wurden bereits die ersten Fälle publiziert (Ziegler 1982). Bereits seit 1985 gelten hochmaligne B-Zell-NHL als AIDS-definierend.

HIV-assoziierte NHL haben zu über 90 % B-Zellen als Ursprungszelle. Sie sind fast immer hochmaligne, und es dominieren zwei histologische Typen: Nach der WHO-Klassifikation sind dies zum einen Burkitt-Lymphome, die etwa 30–40 % der Fälle ausmachen, zum anderen in 40–60 % diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Unter den diffus-großzelligen NHL werden die centroblastischen und immunoblastischen Lymphome zusammengefasst. Ein relativ großer Teil HIV-assoziiierter Lymphome (bis zu 30 %) kann allerdings auch von Referenzpathologen nicht klassifiziert werden. Ein kleiner Teil (1–3 %) wird als Primary Effusion- bzw. Body-Cavity-Lymphom bezeichnet und bildet eine weitgehend eigenständige Entität (s.u.).

Die Prognose von Patienten mit NHL war früher schlecht und betrug, je nach Studie, zwischen 6 und 9 Monaten (Levine 2000). Durch die antiretrovirale Therapie hat sich dies deutlich geändert. Dennoch bleiben maligne Lymphome die AIDS-Erkrankung mit der höchsten Mortalität (ART-CC 2009). Ob sich auch das klinische bzw. pathologische Spektrum der NHL durch ART wandelt, ist derzeit noch offen. Eine Studie aus Frankreich zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen Lymphomen, die unter ART auftraten, verglichen mit Fällen bei unbehandelten Patienten (Gérard 2009). Wahrscheinlich nimmt aber der Anteil der Burkitt-Lymphome zu, immunoblastische Lymphome werden dagegen seltener.

Früherkennung

Eine gut belegte Empfehlung für die Früherkennung maligner Lymphome (zum Beispiel regelmässige Sonographien etc.) gibt es nicht. Eine antiretrovirale Therapie scheint den besten Schutz zu bieten. Sie verbessert nicht nur den Immunstatus, sondern reduziert einen weiteren Risikofaktor, nämlich die chronische B-Zell-Aktivierung (Grulich 2008). Das Lymphomrisiko wird dabei auch durch niedrige Virämien begünstigt (Zoufaly 2009). Eine EBV-Virämie ist ebenfalls ein Risiko (Leruez-Ville 2012). In den letzten Jahren sind immer wieder Studien veröffentlicht worden, deren zufolge verschiedene Parameter der Immunaktivierung und B-Zell-Stimulation – teilweise unabhängig vom Immunstatus – mit einem erhöhten Lymphomrisiko

assoziiert sind. Dazu gehören nicht nur Immunglobuline (Grulich 2000) oder Interleukin-Spiegel (Breen 2003), sondern auch zum Beispiel IL-6, IL-10, lösliches CD30 (Pordue 2009, Breen 2012), aktivierungsinduzierte Enzyme (Epeldegui 2007) oder freie Leichtketten (Landgren 2009). Wenngleich diese Befunde durchaus etwas über die Entstehung maligner Lymphome aussagen, haben sie bislang keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Klinik

Leitsymptom sind Lymphknotenschwellungen. Die Lymphome sind derb, schwer verschieblich und indolent. Viele Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Stadien der Lymphomerkkrankung. Ann Arbor-Stadien III-IV sind fast die Regel, und eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme liegt in der Mehrzahl der Fälle (60–80 %) vor. Allgemeine Schwäche, deutliches Krankheitsgefühl und ein rascher körperlicher Verfall sind ebenfalls häufig zu beobachten. Neben den Lymphomen besteht oft auch ein extranodaler Befall, der nicht selten groteske Ausmaße annimmt. In unserer eigenen Kohorte von 203 Patienten hatten 81 % der Patienten mindestens einen extranodalen Fokus (Hoffmann 2003). Ob Orbita, Hoden, Herz, Mammae, Blase, Niere, Muskulatur, Knochen – alle nur erdenklichen Organe und Körperregionen können betroffen sein. Magen-Darm-Trakt, Leber, Knochenmark und der HNO-Bereich sind besonders häufig befallen. Auch ein sekundärer ZNS-Befall kommt oft vor. Bei extranodalem Befall treten zusätzlich Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation auf. Diese sind z. B. abdominale Schmerzen durch eine Vergrößerung von Leber und Milz, Blutungen oder Ileus-Symptomatik bei Darmbefall, Knochenschmerzen durch eine Infiltrationen des Skeletts oder Kopfschmerzen bei Hirnbefall.

Diagnostik

Wichtig ist die zügige histologische Diagnose. Sofern nicht eine Knochenmarksstanze die Diagnose bereits gesichert hat, sollte ein Lymphknoten (zum Beispiel axillär oder inguinal) herausgenommen werden. Die bloße Punktion eines Lymphknotens reicht oft nicht aus, um den Subtyp zu bestimmen. Wichtig ist, dass das Material an eine Pathologie mit Erfahrung geschickt wird. Die pathologische Basisdiagnostik sollte Informationen zum Subtyp (Burkitt?), zur Proliferationsrate und zum Expressionsprofil (in jedem Fall: CD20, wünschenswert: CD10, CD138, MUM-1) enthalten, da sich daraus durchaus therapeutische Konsequenzen ergeben können (siehe unten). Für den Behandler ist es wichtig, eine pathologische Diagnose nicht kritiklos zu übernehmen, sondern sie mit dem Pathologen zu diskutieren, insbesondere wenn angesichts des klinischen Bildes Zweifel bestehen. Vorsicht Fehldiagnosen! Typisches Beispiel ist die Diagnose eines hochmalignen T-Zell-Lymphoms. Diese darf getrost zunächst angezweifelt werden, da sich hinter T-Zell-Infiltraten eine Vielzahl anderer (meist infektiöser) Erkrankungen verbergen kann (Lues maligna?). Alle Patienten mit NHL sollten zügig ein „Staging“ im Sinne der Ann-Arbor-Klassifikation bekommen (Tab. 2a und 2b).

Zur Basisdiagnostik bzw. Staging zählen Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonografie, Knochenmarks-Stanze (eine Punktion genügt nicht!) und CTs von Hals, Thorax und Abdomen. Neben aktuellem Immunstatus und Viruslast sollten mindestens Blutbild, Blutsenkung, CRP, Harnsäure, LDH, Leber- und Nierenwerte sowie die Elektrolyte bestimmt werden. EKG und Echokardiografie sind vorab ebenfalls wichtige Untersuchungen. Nur so ist im weiteren Verlauf die Objektivierung möglicher Kardiotoxizität der Chemotherapie (Anthracycline!) möglich. Vor Bleomycin-haltigen Regimen sollte die Lungenfunktion untersucht werden.

Tabelle 2a: Ausbreitungsstadien nach der aktualisierten Ann-Arbor-Klassifikation

I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (IE)
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und seines (seiner) regionären Lymphknoten mit oder ohne Befall anderer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (IIE)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), ggf. zusätzlich lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks (IIIE) oder gleichzeitiger Befall der Milz (IIIS) oder gleichzeitiger Befall von beiden (IIIE+S)
IV	Disseminierter (multifokaler) Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne gleichzeitigem Lymphknotenbefall; oder isolierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall entfernter (nichtregionärer) Lymphknoten

Tabelle 2b: Jedes Stadium wird in A- und B-Kategorien unterteilt.

A	bei Fehlen definierter Allgemeinsymptome
B	bei folgenden definierten Allgemeinsymptomen: unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten 6 Monaten und/oder unerklärtes persistierendes oder rekurrendes Fieber über 38°C und/oder starker Nachtschweiß

Nach zwei Zyklen Chemotherapie sollte ein Restaging den Erfolg objektivieren. Das Restaging sollte sich an der ursprünglichen Lymphom-Lokalisation orientieren. Nach Abschluss der Chemotherapie ist ein komplettes Restaging mit Knochenmarksstanze (wenn anfänglich ein Befall vorlag) und allen CTs notwendig. Bei einer Vollremission ist zunächst in dreimonatigen Abständen ein Restaging zu empfehlen. Die Intervalle können nach einem Jahr auf sechs Monate und nach zwei Jahren auf zwölf Monate ausgedehnt werden. Rezidive nach mehr als drei Jahren sind selten.

In fortgeschrittenen Stadien (Ann Arbor III-IV) und bei HNO-Lokalisation sollte zu Beginn der systemischen Chemotherapie noch Liquor punktiert werden, um eine meningeale Beteiligung auszuschließen. Dabei können prophylaktisch 15 mg Methotrexat intrathekal appliziert werden. Ob und wann dieses (unter Onkologen weithin akzeptierte) Vorgehen einen Vorteil bringt, ist allerdings nie in kontrollierten Studien gezeigt worden. Neuere Daten weisen allerdings auf einen positiven Effekt hin (Spina 2010).

Therapie

Wegen der raschen Generalisation sind auch „frühe Stadien“ selten begrenzt. Das tatsächliche Stadium wird oft unterschätzt – jedes aggressive HIV-assoziierte Lymphom sollte daher primär mit einer Chemotherapie behandelt werden. Auch bei ungünstiger Ausgangslage (fortgeschrittenes Lymphomstadium, schwerer Immundefekt) muss dabei die Vollremission bzw. Heilung oberstes Ziel sein (Hoffmann 2003). Schon deshalb sollten Dosisreduktionen nach Möglichkeit vermieden werden. Eine alleinige Operation, aber auch eine alleinige Bestrahlung reicht nicht aus. Wegen der Aggressivität der Lymphome sollte mit der Chemotherapie zügig begonnen werden. Mit dem Staging darf man keine Zeit verträdeln. Die notwendigen Untersuchungen sollten nach einer Woche abgeschlossen sein.

In Deutschland wird bei diffus-großzelligen NHL seit vielen Jahren vorwiegend das CHOP-Regime (meist 4–6 Zyklen, siehe Tabelle) verwendet. CHOP ist die Abkürzung für eine Polychemotherapie mit den Zytostatika Cyclophosphamid, Adriamycin (Hydroxydoxorubicin), Vincristin (Oncovin®) und Prednisolon. Bislang gibt es kein anderes Chemotherapie-Regime, das einen überzeugenden Vorteil gegenüber CHOP gezeigt hat. Es lassen sich CR-Raten von 60–80 % erreichen. CHOP kann ambulant verabreicht werden und wird recht gut vertragen. Gegeben werden sollten mindestens 4 Zyklen, möglichst 2 Zyklen über das Erreichen der Vollremission (CR = complete remission) hinaus. Die ambulante Gabe ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber ähnlichen Regimen wie CDE oder EPOCH, die über mehrere Tage intravenös gegeben werden müssen. Eine randomisierte Studie, die diese Ansätze mit CHOP vergleicht, existiert nicht (siehe unten).

Das dreiwöchige CHOP-Standardschema („CHOP-21“) ist in der Tabelle 3 abgebildet. Angesichts der Erfolge mit CHOP-14 bei älteren HIV-negativen Patienten (Pfreundschuh 2004) kann CHOP-21 auch gestrafft werden: Bei CHOP-14 wird durch den Einsatz des Wachstumsfaktors G-CSF (zum Beispiel Filgrastim 30–48 Mio. Einheiten bzw. Neupogen® 300/480 µg täglich subkutan an den Tagen 4 bis 13) die Neutropenie-Dauer verkürzt. Dadurch werden die Therapieintervalle von drei auf zwei Wochen verkürzt. Dieses Vorgehen verkürzt aber nicht nur die Phase erhöhter Infektanfälligkeit, sondern erhöht auch gleichzeitig die Dosisintensität der Chemotherapie pro Zeit. Allerdings gibt es für HIV-Patienten noch keine vergleichenden Daten. Wir haben bislang recht gute Erfahrungen mit (R-)CHOP-14 gemacht – bei den meisten HIV-Patienten ist die Verkürzung der Intervalle möglich.

Als adjuvante Therapie empfehlen wir – unabhängig von der CD4-Zellzahl – Cotrimoxazol bis einen Monat nach Ende der Chemotherapie (960 mg dreimal pro Woche). Die Mundschleimhaut sollte mit Mundspüllösungen und antimykotisch mit Amphotericin-Topika (zum Beispiel Ampho-Moronal®-Lutschtabletten) behandelt werden. Wichtig ist die gute Compliance der Patienten. Während der Chemotherapie sind mindestens zweimal pro Woche Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Die Therapie wird entsprechend dem Zeitplan in voller Dosis fortgesetzt, wenn am Tag der geplanten Therapiefortsetzung die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs wieder über 3.000/µl und die Thrombozyten über 80.000/µl betragen. Die Patienten sollten gut aufgeklärt sein, täglich Temperatur messen und angehalten werden, sich vor allem bei Fieber umgehend vorzustellen. Kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, in der bei 49 afrikanischen Patienten mit einer oralen, dosismodifizierten Therapie aus Lomustine, Etoposid und Cyclophosphamid/Procarbazin sehr gute Ansprechraten erzielt wurden. Einen Kontrollarm gab es freilich nicht – dennoch könnte diese relativ gut verträgliche Therapie in Ressourcen-schwachen Regionen eine Alternative sein (Mwanda 2009).

Tabelle 3: CHOP-Regime (4–6 Zyklen zu jeweils 3 Wochen, Wiederholung an Tag 22)*

Cyclophosphamid	Endoxan®	750 mg/m ² i.v. Tag 1
Doxorubicin	Doxo-Cell®, Adriblastin®	50 mg/m ² i.v. Tag 1
Vincristin	Vincristin®	1,4 mg/m ² (maximal 2 mg) i.v. Tag 1
Prednisolon	Decortin H®	1 x 2 Tbl. à 50 mg p.o., Tag 1–5
Mesna	Uromitexan®	20 % der Cyclophosphamid-Dosis an Stunde 0, 4, 8 iv. (Kurzinfusion) bzw. oral

*Standard-CHOP-Schema (CHOP-21). Eine Wiederholung ist am Tag 22 vorgesehen. Alternativ werden bei CHOP-14 die Zyklen mit Hilfe von G-CSF gestrafft (siehe Text).

Rituximab bei HIV-Infektion?

Die Einführung des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab (MabThera®) war einer der größten Fortschritte in der Onkologie in den letzten Jahren. Bei zahlreichen Lymphomen hat dieser Antikörper, der hochspezifisch an CD20-positive B-Zellen bindet (CD20 wird auf den meisten Lymphom-Zellen exprimiert), das Ansprechen und die Response-Dauer konventioneller Chemotherapien erheblich verbessert. Eine Kombination aus CHOP und Rituximab („R-CHOP“) ist inzwischen bei vielen Lymphomen Standard. Gewöhnlich wird Rituximab gut vertragen, allerdings kommt es meist zu einer länger andauernden B-Zell-Depletion, gelegentlich auch zu schweren Neutropenien (Voog 2003).

Ob Rituximab bei HIV-Patienten einen ähnlichen Vorteil hat wie bei HIV-negativen B-Zell-Lymphomen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Die Resultate von AMC 010, einer randomisierten US-Studie, haben zumindest Zweifel aufkommen lassen (Kaplan 2005). Insgesamt 150 Patienten mit CD20-positivem AIDS-NHL wurden auf CHOP oder auf R-CHOP (Rituximab in der üblichen Dosis von 375 mg/m² zum Tag 1 mit einer monatlichen Erhaltungstherapie für drei Monate im Anschluss an die Chemotherapie) randomisiert. Alle Patienten erhielten neben der Chemotherapie auch G-CSF, eine Cotrimoxazol-Prophylaxe sowie eine AZT-freie ART. Die geplanten Chemotherapie-Zyklen wurden in beiden Gruppen mit gleicher Intensität durchgeführt, es waren nur geringe Dosisreduktionen notwendig.

Die wesentlichen Resultate: Insgesamt zeigte sich unter R-CHOP ein geringere Abbruchrate aufgrund einer Lymphomprogression sowie ein etwas besseres Ansprechen (Gesamtansprechen 58 versus 47 %, p=0,15). Allerdings unterschieden sich beide Gruppen weder hinsichtlich der Response-Dauer noch hinsichtlich des ereignisfreien oder des Gesamt-Überlebens. Zudem waren schwere Infektionsereignisse unter Rituximab signifikant häufiger. Insgesamt 14 % der Patienten unter R-CHOP verstarben an therapieassoziierten Infektionen, im Vergleich zu nur 2 % in der CHOP-Gruppe (p=0.035). Die Todesursachen waren meist Septikämien mit unterschiedlichen Keimen – sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien wurden nachgewiesen. Die Todesfälle traten zum großen Teil (8/15) während der ersten beiden Zyklen auf, allerdings gab es immerhin 6 Fälle während der Rituximab-Erhaltungstherapie im Anschluss an die Chemotherapie. Wesentlicher Risikofaktor für „Tod durch Infektion“ war ein schwerer Immundefekt zu Therapiebeginn. In der R-CHOP-Gruppe lag die Rate tödlicher Infektionen unter 50 CD4-Zellen/μl bei 36 %, verglichen mit 6 % bei Patienten mit mehr als 50 CD4-Zellen/μl (p=0.001). In der R-CHOP-Gruppe zeigte sich zudem ein Trend für mehr schwere Neutropenien. Die Ursache für die hohe Infektionsrate ist bislang unklar, könnte aber auf die unter Rituximab häufige B-Zell-Depletion (Miles 2005) zurückzuführen sein, die sich bei schwerem T-Zell-Defekt besonders ungünstig auswirken könnte. Ebenfalls nicht geklärt ist der Zusammenhang zwischen Rituximab und einer Progressiven Multifokalen Enzephalopathie (PML). Bei HIV-negativen Patienten ist mittlerweile eine ganze Reihe von PML-Fällen beschrieben (Carson 2009).

Den doch eher enttäuschenden Ergebnissen von AMC 010 stehen allerdings einige, nicht randomisierte Studien entgegen, die keine erhöhte Infektionsrate unter Rituximab fanden (Spina 2005, Boue 2006, Ribera 2008, Sparano 2009). Auch unsere eigene prospektive, multizentrische Kohortenstudie konnten die in AMC 010 beobachteten Komplikationen nicht bestätigen (Wyen 2012). Eine neuere Metaanalyse von insgesamt 15 prospektiven Studien zeigte einen moderaten Benefit hinsichtlich CR-Rate und Überleben durch Rituximab, die Patienten waren allerdings auch häufiger gleichzeitig antiretroviral behandelt worden (Castillo 2012). Eine erhöhte Rate von PML-Fällen haben wir bislang nicht gesehen.

Nach unserer Auffassung sollte Rituximab deshalb grundsätzlich bei HIV-Patienten mit CD20-positiven Lymphomen erwogen werden. Selbst ein schlechter Immunstatus (< 200 CD4-Zellen/ μ l) ist keine absolute Kontraindikation, wir würden allerdings ein engmaschiges Monitoring und die prophylaktische Gabe eines Gyrasehemmers (zusätzlich zu Cotrimoxazol) empfehlen. Es ist außerdem dringend notwendig, weitere Daten zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurde für Deutschland ab 2006 eine multizentrische Kohortenstudie aufgelegt, in die möglichst viele Patienten aufgenommen werden sollten (Kontakt über den Autor, hoffmann@ich-hamburg.de).

Intensivere Chemotherapien als CHOP

Nachdem frühere Studien für intensive Chemotherapien ein unverhältnismäßig hohes Risiko infektiöser bzw. toxischer Komplikationen gezeigt hatten (Kaplan 1997), wurden HIV-Patienten früher eher zurückhaltend und oft mit dosisreduzierten Schemata therapiert. Inzwischen hat sich dies geändert. In prospektiven Studien zeigte sich, dass die Tolerabilität der Chemotherapie durch ART verbessert wird (Powles 2002, Sparano 2004, Bower 2008).

In den letzten Jahren wurden immer wieder kleine Pilotstudien publiziert, in denen HIV-Patienten mit modifizierten CHOP-Regimen behandelt worden. So gab es Studien, in denen Doxorubicin als liposomales Caelyx® gegeben (Levine 2004) oder die Dosen vom Cyclophosphamid erhöht wurden (Costello 2004). Auch CDE, ein Regime, bei dem mit mehrtägigen Infusionen potentielle Chemotherapie-Resistenzen der Lymphomzellen überwunden werden sollen, wird immer wieder propagiert (Sparano 2004, Spina 2005). Das gilt auch für das EPOCH-Regime (Little 2003, Barta 2012). Die Raten kompletter Remissionen mit diesen Therapien lagen zwischen 50 und 75 %. Ob diese neuen Ansätze, die immer wieder für Aufsehen sorgen, tatsächlich besser sind als CHOP, bleibt daher Spekulation. Außerhalb von Studien sind sie aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt.

Sogar Stammzelltransplantationen sind bei HIV-infizierten Patienten möglich – ein früher fast undenkbares Szenario. Hohe, myeloablative Chemotherapie-Dosen in Kombination mit ART werden erstaunlich gut toleriert (s. unten). Auch bei HIV-Patienten mit Burkitt-Lymphomen wurden intensivere Protokolle, die ursprünglich für HIV-negative Patienten entwickelt wurden, erfolgreich angewendet (s. unten). Die entscheidende Frage zu intensiveren Chemotherapien bei HIV-infizierten Patienten ist damit heute nicht mehr, ob man sie anwenden kann, sondern wer sie tatsächlich benötigt bzw. von der Dosiserhöhung profitiert.

Welche ART wann?

Der Effekt von ART auf die Prognose HIV-assoziierter NHL war anfänglich nicht eindeutig oder nur moderat (Levine 2000, Matthews 2000). Inzwischen haben jedoch viele Studien die deutlich verbesserte Prognose durch ART belegt (Antinori 2001, Besson 2001, Ratner 2001, Hoffmann 2003). Neben der Überlebenszeit waren teilweise auch das krankheitsfreie Überleben, die Ansprechraten und sogar die Verträglichkeit der Chemotherapie verbessert. Es sind sogar Fälle bekannt, in denen es unter alleiniger ART zu einer Vollremission kam (Amengual 2008, Baraboutis 2009, Teng 2011). Es besteht daher kein Zweifel mehr: Jeder HIV-Patient mit einem NHL benötigt eine ART, und zwar auch bei nur mäßigem Immundefekt.

Bei bereits laufender, suffizienter ART sollte diese während der Chemotherapie möglichst beibehalten werden. Nach Möglichkeit sollten, wenn nicht schon geschehen, AZT (Myelotoxizität!) und D4T/DDI (Polyneuropathie, insbesondere bei Kombination mit Vincaalkaloiden!) ersetzt werden.

Bei therapienaiven Patienten kann während der ersten ein oder zwei CHOP-Zyklen noch mit ART gewartet werden. Manche Behandler warten aus Sorge um Interaktionen und kumulative Toxizitäten lieber das Ende der Chemotherapie ab (Little 2003). Obwohl die Datenlage zu Interaktionen zwischen ART und Chemotherapie limitiert ist (Review: Mounier 2008), ist dies nach unserer Meinung angesichts der immer größeren ART-Auswahl nicht notwendig. In vielen Studien war die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie und ART gut möglich (Powles 2002, Weiss 2006, Simcock 2007, Bower 2008). D4T/DDI und AZT sollten aus Toxizitätsgründen (s. o.) vermieden werden. Bei Abacavir sollte ein HLA-Status vorliegen, da eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (Krankheitsgefühl! Fieber!) gerade unter Chemotherapie differentialdiagnostische Probleme bereiten kann. Bei Tenofovir ist die Niere sorgfältig zu überwachen. Über mögliche Interaktionen von PIs und NNRTIs mit Cyclophosphamid und anderen Zytostatika ist nur wenig bekannt. Für Vinblastin sind Fälle schwerer Neurotoxizität bei Kombination mit geboosterten PIs beschrieben (Cheung 2010), bei Doxorubicin scheinen sich Interaktionen in Grenzen zu halten (Toffoli 2004).

Bei therapienaiven Patienten ohne Hinweise auf Resistenzen und renale Vorschäden favorisieren wir inzwischen eine Kombination aus Tenofovir, FTC und Raltegravir. Diese wird sehr gut vertragen und hat eine niedrige Pillenzahl und ein geringes Interaktionsrisiko. Auch wird die Viruslast sehr effektiv und rasch gesenkt.

Besondere Entitäten

Burkitt- oder Burkitt-like-Lymphome: Die besonders hohe Proliferationskinetik bzw. Aggressivität der Burkitt-Lymphome ist auch bei HIV-negativen Patienten ein Problem. Hier reicht CHOP nicht aus (Trümper 2001). Obwohl unklar ist, ob sich diese Erfahrungen auf HIV-Patienten mit Burkitt-Lymphomen übertragen lassen, sind viele Kliniken dazu übergegangen, diese Patienten intensiver zu behandeln. Meist wird ein modifiziertes, dosisadaptiertes Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) zur Behandlung von Burkitt-NHL/B-ALL (B-ALL-Protokoll) eingesetzt. Dieses besteht aus einer Vorphase mit Cyclophosphamid und Dexamethason, gefolgt von jeweils dreimaliger Gabe des Blocks A (MTX, Vincristin, Ifosamid, Teniposid, Ara-C, intrathekale Gabe von MTX, Dexamethason und Ara-C) und des Blocks B (MTX, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin). Vorläufige Daten zeigen eine bessere Ansprechrate als durch CHOP (Hoffmann 2006) und vergleichbare Raten wie bei HIV-negativen Patienten, allerdings etwas mehr Mukositiden (Oriol 2008). Allerdings handelt es sich bei dem B-ALL-Protokoll um eine sehr intensive Chemotherapie, die nicht ambulant verabreicht werden kann. Eine mehrtägige stationäre Aufnahme mit einer konsequenten, engmaschigen Überwachung der Patienten ist notwendig. Zentren ohne Erfahrung mit dem B-ALL-Protokoll sollten es auch bei HIV-Patienten nicht anwenden.

Neben dem B-ALL-Protokoll ist noch von anderen intensiven Therapien berichtet worden, die in Deutschland allerdings kaum angewendet werden (Cortes 2002, Wang 2003). Wesentliches Problem der meisten Studien ist, dass eine Kontrollgruppe fehlt. Eine randomisierte Studie gibt es nicht. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass konventionell behandelte Patienten mit Burkitt-Lymphom auch trotz ART eine schlechte Prognose haben (Lim 2005, Spina 2005). Obgleich dies nicht von allen Arbeitsgruppen bestätigt wurde (Stebbing 2005), sollte daher bei jedem Burkitt-Lymphom eine intensive Therapie erwogen werden. Ein schlechter Immunstatus und sogar eine gleichzeitig bestehende opportunistische Infektion muss dabei nicht unbedingt ein Hindernis sein (Lehmann 2005).

Plasmablastische Lymphome: bilden eine relativ neue Entität bei HIV-Patienten, die wahrscheinlich den diffus großzelligen NHL zuzuordnen ist, jedoch einen ganz eigenen Immunphänotyp hat. Dieser entspricht meist einer Postkeimzentrumszelle – Marker für das B-Zell-Antigen CD20 sind negativ, der Plasmazell-reaktive Antikörper VS38c und auch CD138 dagegen positiv (Brown 1998, Teruya-Feldstein 2004). Die Mundhöhle gilt als Prädisloktionsstelle (Gaidano 2002), allerdings kommen auch extraorale Manifestationen vor (Chetty 2003). Es besteht eine enge Assoziation mit einer HHV-8-Infektion, aber wohl auch EBV (Castillo 2008, Riedel 2008). Plasmablastische Lymphome haben eine sehr hohe Proliferationsrate und wachsen hochaggressiv. Die Prognose bleibt im Vergleich zu anderen Lymphomen schlecht (Castillo 2012). Wir konnten in einer Arbeit an 89 NHL zeigen, dass ein Postkeimzentrumsprofil, wie es sich bei den plasmablastischen Lymphomen häufig findet, unabhängig mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Hoffmann 2005). Dies wurde inzwischen auch von anderen Gruppen gezeigt (Dunleavy 2010). Intensive Chemotherapien haben wohl keinen Benefit (Castillo 2012). Dagegen könnte die Gabe des beim Plasmozytom zugelassenen Proteasom-Inhibitors Bortezomib sinnvoll sein (Bibas 2010).

Primary-Effusion-Lymphome (PEL): Ebenfalls ein therapeutisches Problem ist die relativ seltene Entität der so genannten Primary-Effusion-Lymphome, auch Body-Cavity-Lymphome genannt (Carbone 1997+2000). Diese Lymphome sind oft histologisch nur sehr schwer zu diagnostizieren. Eine sichtbare Tumormasse fehlt meistens, so dass die malignen Zellen nur in Körperhöhlen wie Pleura- oder Perikard-Spalt oder peritoneal zu finden sind. Histologisch bestehen Ähnlichkeiten mit immunoblastischen und anaplastischen Zellen mit einem Non-B-Non-T-Phänotyp. Jeder Pleura- oder Perikarderguss eines HIV-Patienten, in dem sich maligne Zellen finden, ist verdächtig auf ein PEL. Dem beteiligten Pathologen sollte der Verdacht auf ein PEL unbedingt mitgeteilt werden. Charakteristisch ist die enge Assoziation mit dem Herpesvirus HHV-8, das in den Zellen nachweisbar ist und für ein relativ typisches Genexpressionsprofil sorgt (Simonelli 2005, Fan 2005). Neuerdings wurde über eine solitäre Variante berichtet, die weder morphologisch noch immunphänotypisch von den klassischen PEL-Typen unterscheidbar ist (Chadburn 2004).

Das Ansprechen auf CHOP ist meist schlecht und die Prognose im Vergleich zu centroblastischen NHL ungünstig (Simonelli 2003). Therapien mit Foscavir oder Cidofovir sind experimentell. Fallbeispiele mit Vollremission unter alleiniger ART wurden beschrieben (Boulanger 2001, Hocqueloux 2001). Wir haben allerdings zwei PEL-Patienten gesehen, die auch trotz ART und CHOP nach nur wenigen Monaten im Progress verstarben. Unter einer kombinierten Chemotherapie mit Hochdosis-Methotrexat wurde immerhin bei 3/7 Patienten eine offensichtlich dauerhafte Vollremission erzielt – angesichts der sonst schlechten Prognose ein beachtliches Ergebnis und ein Ansatz, der weiter verfolgt werden sollte (Boulanger 2003). Andererseits gibt es Berichte, in denen auch intensive Therapien erfolglos waren (Waddington 2004). Tierversuche suggerieren, dass die Gabe von Bortezomib (siehe oben) sinnvoll sein könnte (Sarosiek 2010).

Rezidivtherapie, Stammzelltransplantation

Derzeit können keine allgemeinen Empfehlungen zur Rezidivtherapie bei NHL gegeben werden. Die Prognose bei rezidiviertem NHL ist insgesamt schlecht. Eine Arbeitsgruppe aus den USA berichtete über recht gute Erfahrungen mit dem ESHAP-Protokoll (Etoposid, Methylprednisolon, Ara-C, und Cisplatin) – das vielfach verwendete DHAP-Regime scheint hingegen wirkungslos zu sein (Bi 2001). Salvage-Monotherapien mit Mitoguazon oder liposomalen Daunorubicin sind zwar gut verträglich, aber rein palliativ (Levine 1997, Tulpule 2001).

Geprüft werden sollte immer, ob Patienten mit einem Lymphom-Rezidiv prinzipiell für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) in Frage kommen. Bei der SCT kann die Chemotherapie durch eine vorherige Gewinnung von pluripotenten Stammzellen (eigene Zellen: autolog; fremde: allogene) in ihrer Intensität deutlich erhöht werden. Im Anschluss an die myeloablative Chemotherapie werden den Patienten die Stammzellen reinfundiert. Weltweit sind bislang über 200 Fälle beschrieben worden (Gabarre 2000+2004, Re 2003+2009, Krishnan 2005, Serrano 2005, Spitzer 2008). Sie zeigen eindeutig: Immunrestitution und Langzeiterfolg unterscheiden sich nicht von denen bei HIV-negativen Patienten (Simonelli 2010, Krishnan 2010). Sogar einige allogene SCT wurden inzwischen veröffentlicht (Kang 2002, Bryant 2008, Gupta 2009, Oka 2010). Bei diesen kann man sich möglicherweise noch einen anderen Effekt zunutze machen: so wurde ein Fall eines HIV-Patienten mit akuter myeloischer Leukämie veröffentlicht, der Stammzellen eines HIV-negativen und für die Delta-32-Mutation homozygoten Spenders erhielt – nach erfolgreicher Transplantation blieb die Viruslast auch ohne ART über Jahre unter der Nachweisgrenze (Hütter 2009, Allers 2011).

In Deutschland wurden seit 2004 bislang über 20 Patienten transplantiert (Hoffmann 2006). Das entscheidende Problem ist derzeit vor allem ein logistisches, nämlich die aufwändige Aufbewahrung der Stammzellen, an die strenge Sicherheitsanforderungen gestellt werden. Eine Aufbewahrung potentiell infektiösen HIV-Materials zusammen mit den Stammzellen nicht infizierter Patienten in den üblichen Kühl-Tanks ist nicht erlaubt – ein (teurer) Extra-Tank wird benötigt. Deswegen sind in Deutschland nur sehr wenige Zentren bereit, HIV-infizierte Patienten zu transplantieren, wie zum Beispiel die Universität Kiel (Vermittlung via hoffmann@ich-hamburg.de möglich!).

Literatur

- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- Amengual JE, Zhang X, Ibrahim S, Gardner LB. Regression of HIV-related diffuse large B-cell lymphoma in response to antiviral therapy alone. *Blood* 2008, 112:4359-60.
- Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to HAART. *AIDS* 2001, 15:1483-91.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51.
- Baraboutis IG, Marinou L, Lekakis LJ, et al. Long-term complete regression of nodal marginal zone lymphoma transformed into diffuse large B-cell lymphoma with highly active antiretroviral therapy alone in HIV infection. *Am J Med Sci* 2009, 338:517-21.
- Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2011 Dec 16, Epub ahead of print.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. *Blood* 2001, 98:2339-44.
- Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine-arabioside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J AIDS* 2001, 28:416-21.
- Bibas M, Grisetti S, Alba L, et al. Patient with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone. *JCO* 2010, 28:e704-8
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009, 48:633-9.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:4123-8.
- Boulanger E, Agbalika F, Maarek O, et al. A clinical, molecular and cytogenetic study of 12 cases of human herpesvirus 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. *Hematol J* 2001, 2:172-9.
- Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol* 2003, 73: 143-8.
- Bower M, Stebbing J, Tuthill M, et al. Immunologic recovery in survivors following chemotherapy for AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111:3986-90.

- Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, 20:1303-14.
- Brown RS, Campbell C, Lishman SC, et al. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of HIV-related NHL. *Clin Oncol* 1998, 10:327-9.
- Bryant A, Milliken S. Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, 14:601-2.
- Carbone A, Cilia AM, Gloghini A, et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. *Leuk Lymphoma* 2000, 36:447-56.
- Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997, 97: 515-522.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood*. 2009 Mar 5.
- Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hem* 2008, 83:804-9.
- Castillo JJ, Echenique IA. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol* 2012, 87:330-38.
- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2012 Apr 17. doi: 10.1002/cncr.27551. [Epub ahead of print]
- Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, et al. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:1401-16.
- Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:1765-70.
- Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003, 42:605-9.
- Cheung MC, Hicks LK, Leitch HA. Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010, 10:E22-5.
- COHERE Study Group. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009, 14:1065-74.
- Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002, 94:1492-9.
- Costello RT, Zerazhi H, Charbonnier A, et al. Intensive sequential chemotherapy with hematopoietic growth factor support for non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2004, 100:667-76.
- Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]
- Epeldegui M, Breen EC, Hung YP, Boscardin WJ, Detels R, Martínez-Maza O. Elevated expression of activation induced cytidine deaminase in peripheral blood mononuclear cells precedes AIDS-NHL diagnosis. *AIDS* 2007, 21:2265-70.
- Fan W, Bubman D, Chadburn A, et al. Distinct subsets of primary effusion lymphoma can be identified based on their cellular gene expression profile and viral association. *J Virol* 2005, 79:1244-51.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000, 355:1071-2.
- Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* 2004, 89:1100-8.
- Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Br J Haematol* 2002, 119: 622-628.
- Gérard L, Meignin V, Galicier L, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS* 2009, 23:2301-8.
- Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. *Semin Oncol* 2000, 27:390-401.
- Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000, 14:133-40.
- Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15:864-71.
- Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 2001, 15:280-2.
- Hoffmann C, Repp R, Schoch R, et al. Successful autologous stem cell transplantation in a severely immunocompromised patient with relapsed AIDS-related B-cell Lymphoma. *Eur J Med Res* 2006, 11:73-6.
- Hoffmann C, Tiemann M, Schrader C, et al. AIDS-related B-cell lymphoma (ARL): correlation of prognosis with differentiation profiles assessed by immunophenotyping. *Blood* 2005, 106:1762-9.
- Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1521-9.

- Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, et al. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma* 2006, 47:1872-80.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with AIDS. *Blood* 2002, 99:698-701.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood* 2005, 106:1538-43.
- Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1997, 336:1641-8.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of HAART. *Blood* 2001, 98: 3406-3412.
- Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005, 105:874-8.
- Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J, Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, 16:1302-8.
- Landgren O, Goedert J, Rabkin C, et al. Risk of AIDS Non-Hodgkin's Lymphoma is strongly predicted by elevated levels of circulating immunoglobulin-free light chains. Abstract 29, 16th CROI 2009, Montréal.
- Lehmann C, Wyen C, Hoffmann C, Fatkenheuer G. Successful administration of aggressive chemotherapy concomitant to tuberculostatic and highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS-related Burkitt's lymphoma. *HIV Med* 2005, 6:51-3.
- Leruez-Ville M, Seng R, Morand P, et al. Blood Epstein-Barr virus DNA load and risk of progression to AIDS-related systemic B lymphoma. *HIV Med*. 2012 Mar 14.
- Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000, 96: 4084-4090.
- Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *JCO* 2004; 22:2662-70.
- Levine AM, Tulpule A, Tessman D, et al. Mitoguzone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1094-103.
- Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53.
- Lim ST, Karim R, Nathwani BN, AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23:4430-8.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of AIDS-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003, 101:4653-9.
- Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. *Blood* 2000, 96:2730-2734.
- Miles SA, McGratten M. Persistent panhypogammaglobulinemia after CHOP-Rituximab for HIV-related lymphoma. *JCO* 2005;23:247-8.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-296.
- Morlat P, Roussillon C, Hénard S, et al. Evolution of the Causes of Death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: Results of the French National Survey „ANRS EN20 Mortalité 2010“. Abstract 1130, 19th CROI 2012, Seattle.
- Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Dec 11. [Epub ahead of print]
- Mwanda WO, Orem J, Fu P, et al. Dose-modified oral chemotherapy in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in East Africa. *J Clin Oncol* 2009, 27:3480-8.
- Oka Y, Tashiro H, Mizutani-Noguchi M, et al. Successful unrelated bone marrow transplantation for a human immunodeficiency virus type-1-seropositive acute myelogenous leukemia patient following HAART. *Int J Hematol* 2010, 91:140-5.
- Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma : comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004, 104:634-41.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:301-6.
- Porcu P, Caligiuri MA. AIDS-related lymphomas: future directions. *Semin Oncology* 2000, 4:454-62.
- Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* 2002, 16:531-6.
- Purdue MP, Lan Q, Martinez-Maza O, et al. A prospective study of serum soluble CD30 concentration and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009,114:2730-2.
- Ratner L, Lee J, Tang S et al. Chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with HAART. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2171-8.

- Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving HAART. *JCO* 2003, 21:4423-7.
- Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009, 114:1306-13.
- Regidor DL, Detels R, Breen EC, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on biomarkers of B-lymphocyte activation and inflammation. *AIDS* 2011, 25:303-14.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008;140:411-9.
- Sarosiek KA, Cavallin LE, Bhatt S, et al. Efficacy of bortezomib in a direct xenograft model of primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:13069-74.
- Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005, 33:487-94.
- Simcock M, Blasko M, Karrer U, et al. Treatment and prognosis of AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: findings from the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2007;12:931-9.
- Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol* 2003, 21:3948-54.
- Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, et al. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antitubercular therapy and highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1022-7.
- Simonelli C, Zanussi S, Pratesi C, et al. Immune recovery after autologous stem cell transplantation is not different for HIV-infected versus HIV-uninfected patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1672-9.
- Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004, 22:1491-500.
- Spina M, Chimienti E, Martellotta F, et al. Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2010 Jan 27. [Epub ahead of print]
- Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide (R-CDE) in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: pooled results from three phase II trials. *Blood* 2005, 105:1891-7.
- Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2005, 23:8132-3.
- Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma: AMC study 020. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:59-66.
- Stebbing J, Mandalia S, Palmieri C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Burkitt's lymphoma and previous AIDS-defining illnesses are not prognostic factors in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:8538-40.
- Teng YK, Schippers EF, Wijermans PW. Regression of HIV-associated grade IV T cell lymphoma with combined antiretroviral therapy only. *Int J Hematol* 2011, 93:811-4.
- Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004, 15:1673-9.
- Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2004, 15:1805-9.
- Trümper L, Möller P, Neubauer A. Non-Hodgkin-Lymphome. *Lehrbuch der Klinischen Onkologie* (Hrsg. Hiddemann W, et al), Springer Verlag.
- Tulpule A, Rarick MU, Kolitz J, et al. Liposomal daunorubicin in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:457-62.
- Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 2003, 348:2691-4.
- Waddington TW, Abouafia DM. Failure to eradicate AIDS-associated primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell reinfusion: case report and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 2004, 18:67-73.
- Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003, 98: 1196-205.
- Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. AIDS-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and HAART is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006;106:1560-8.
- Wyen C, Jensen B, Hentrich M. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 2012, 26:457-64.
- Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982, 2:631-3.
- Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis* 2009, 200:79-87.

Primäre ZNS Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind eine späte Komplikation der HIV-Infektion. Sie traten früher bei bis zu 10 % der AIDS-Patienten auf. Verglichen mit systemischen Lymphomen ist die Inzidenz der PZNSL in den letzten Jahren sehr viel deutlicher zurückgegangen (Polesel 2008). PZNSL sind in fast 100 % der Fälle EBV-assoziiert (Camilleri-Broet 1997) und histologisch meist diffus-großzellige Non-Hodgkin-Lymphome. Die CD4-Zellen liegen bei Diagnose fast immer unter 50/µl. Früher hatte das PZNSL unter den AIDS-definierenden Erkrankungen die schlechteste Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von unter drei Monaten (Fine 1993). Dieses düstere, oft von therapeutischem Nihilismus geprägte Bild hat sich gewandelt: durch ART sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren und sogar Heilungen möglich geworden (Hoffmann 2001).

Klinik

Je nach Lokalisation und Größe treten unterschiedliche neurologische Störungen auf. Epileptische Anfälle können die Erstmanifestation sein. Persönlichkeitsveränderungen, Vigilanzstörungen, Kopfschmerzen und fokale Defizite wie Paresen sind ebenfalls häufig. Fieber fehlt dagegen meistens. Da die Patienten fast immer stark immunsupprimiert sind, können konstitutionelle Symptome mitunter den Blick auf das eigentliche Problem versperren.

Diagnostik

Ein zerebrales CT oder (besser) MRT sollte zügig gemacht werden. Die meist singulären Herde nehmen Kontrastmittel auf, zeigen ein geringes bis mäßiges Ödem und sind oft nur wenig raumfordernd. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die zerebrale Toxoplasmose. Ein solitärer Herd mit wenig Ödem spricht eher für ein PZNSL. Allerdings kommen oft auch 2–4 Läsionen vor, die meist relativ groß sind (über 2 cm im Durchmesser). Mehr als vier Läsionen eines PZNSL sind selten.

Neben einer aktuellen Toxoplasmose-Serologie, die, sofern sie negativ ist, eine Toxoplasmose eher unwahrscheinlich macht, sollte auch eine aktuelle CD4-Zellzahl vorliegen. Je besser der Immunstatus, umso unwahrscheinlicher wird das PZNSL. In unserer eigenen Kohorte hatten weniger als 20 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose mehr als 50 CD4-Zellen/µl. Oberhalb von 100 CD4-Zellen/µl wird allerdings auch eine zerebrale Toxoplasmose unwahrscheinlich.

Neben der körperlichen Untersuchung sollte mit einem diagnostischen Mindestprogramm (CT-Hals, Thorax und Abdomen) geklärt werden, ob es sich um einen sekundären ZNS-Befall eines systemischen Lymphoms handelt. Dazu sollte immer auch eine Funduskopie zum Ausschluss einer okulären Beteiligung (bis zu 20 %) gehören.

Neben der zerebralen Toxoplasmose kommen differentialdiagnostisch u. a. Abszesse, Glioblastome und zerebrale Metastasen solider Tumoren in Betracht. Bei fehlendem Hirndruck ist eine Liquorpunktion sinnvoll, um maligne Zellen nachzuweisen. Mit einer positiven EBV-PCR im Liquor lässt sich zudem der PZNSL-Verdacht erhärten. Allerdings ist EBV häufig auch ohne PZNSL im Liquor nachweisbar und keinesfalls beweisend (Corcoran 2008). So ist in einem solchen Fall auch an eine zerebrale lymphomatoide Granulomatose zu denken, die MRT-morphologisch ein vielschichtiges Bild bietet (Wyen 2006, Patsalides 2006).

In den meisten Fällen ist zunächst eine probatorische Toxoplasmose-Therapie gerechtfertigt, möglichst ohne Steroide. Schlägt diese fehl, spricht dies für ein PZNSL. In solchen Fällen kann auf eine stereotaktische Hirnbiopsie zur Sicherung der

Diagnose nicht verzichtet werden. Diese ist allerdings nur sinnvoll, wenn nicht zuvor Steroide gegeben wurden – bereits geringe Steroiddosen machen eine histopathologische Diagnose unmöglich.

Therapie

Die Schädelbestrahlung war viele Jahre die einzige Option. Bei HIV-negativen Patienten werden mit der Kombination aus Strahlentherapie und Steroiden gewöhnlich Remissionen von 12–18 Monaten Dauer erzielt. Bei HIV-Patienten wurde das Überleben durch die alleinige Radiatio lediglich von 0.9 auf 3.0 Monate verlängert (Fine 1993). Überlebenszeiten von mehr als einem Jahr waren Raritäten.

Bei HIV-negativen Patienten mit PZNSL hat sich in den letzten Jahren die Prognose durch Methotrexat-basierte (MTX) Chemotherapien verbessert (Carraba 2010). Ob sich das auf HIV-Patienten übertragen lässt, ist unklar. Zudem ist die Inzidenz des HIV-assoziierten PZNSL so stark rückläufig, dass keine prospektiven Studien mehr zu erwarten sind. Eine klare Therapieempfehlung kann daher nicht gegeben werden. Bei HIV-Patienten wird von einigen Behandlern noch immer die alleinige Schädelbestrahlung (fraktioniert, 40 Gy Gesamtdosis) favorisiert. Nach unserer Erfahrung ist jedoch ein vorheriger Therapieversuch mit MTX intravenös (3 g/m² alle 14 Tage mit Leucovorin rescue) gerechtfertigt – um mögliche neurologische Strahlenschäden zu vermeiden. Eine kleine Studie an HIV-Patienten hat gezeigt, dass dieser Ansatz praktikabel ist (Jacomet 1997).

Entscheidend ist letztlich jedoch immer – unabhängig von der spezifischen Therapie – eine möglichst maximale Immunrestitution. Unter ART sind dauerhafte Remissionen und Überlebenszeiten von mehreren Jahren realistisch geworden. So wurden sogar unter alleiniger ART Vollremissionen beschrieben (McGowan 1998, Aboufifa 2007, Travi 2012). In unserer eigenen Kohorte von 29 Patienten mit histologisch gesichertem PZNSL lebten alle vier Patienten, die einen CD4-Zellanstieg hatten, länger als 18 Monate, drei von vier erreichten eine komplette Remission. Ein Patient lebt inzwischen über sechs Jahre rezidivfrei (Hoffmann 2001). In der multivariaten Analyse erwies sich neben der Schädel-Radiatio die Gabe einer antiretroviralen Dreifachkombination als einziger Faktor, der mit längerem Überleben assoziiert war. Zwei Patienten starben allerdings nach etwa drei Jahren an einem progressiven, neurologischen Syndrom, wahrscheinlich einer Spätfolge der Radiatio. Angesichts der besseren Prognose der Patienten ist daher aus unserer Sicht die Strahlen-Toxizität mehr in Betracht zu ziehen als früher. In weiteren Studien aus Frankreich, den USA und Australien wurden inzwischen ebenfalls Überlebenszeiten von mehreren Jahren durch ART beschrieben (Rigolet 2001, Skiest 2003, Newell 2004).

Alle Patienten mit PZNSL sollten deshalb unbedingt antiretroviral behandelt werden, um die maximal mögliche Immunrestitution zu erzielen. Bei nur noch bedingt möglicher Immunrestitution sollten evtl. zusätzlich immunmodulierende oder antivirale Therapien evaluiert werden. Die teilweise positiven Berichte zu Ganciclovir, Foscavir und Interleukin-2 (Raez 1999, Aboulafia 2002, Marretta 2011) oder Hydroxyurea (Slobod 2000) müssen jedoch mit Vorsicht beurteilt werden. „Zwischen den Zeilen“ dieser Publikationen, in denen entweder Einzelfälle oder kaum mehr als 2–4 Patienten beschrieben wurden, war fast immer eine ART im Spiel. Bei Hirndruckzeichen ist die rasche adjuvante Gabe von Steroiden (zum Beispiel Fortecortin® 3 x 8 mg/Tag, nach Rückbildung des Ödems rasch ausschleichen) indiziert, auch wenn die Diagnostik dadurch erschwert wird.

Literatur

- Abouafia DM, Puswella AL. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21:900-7.
- Abouafia DM. Interleukin-2, ganciclovir, and high-dose zidovudine for the treatment of AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1660-2.
- Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. *Hum Pathol* 1997, 28:367-74.
- Carrabba MG, Reni M, Foppoli M, et al. Treatment approaches for primary CNS lymphomas. *Expert Opin Pharmacother* 2010, 11:1263-76.
- Corales R, Taege A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
- Corcoran C, Rebe K, van der Plas H, Myer L, Hardie DR. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol* 2008, 42:433-6.
- Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous lymphoma. *Ann Intern Med* 1993, 119:1093-1104.
- Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001, 15:2119-2127.
- Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997, 11:1725-30.
- Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53.
- Marretta L, Stocker H, Drauz D, et al. Treatment of HIV-related primary central nervous system lymphoma with AZT high dose, HAART, interleukin-2 and foscarnet in three patients. *Eur J Med Res* 2011, 16:197-205.
- McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. *AIDS* 1998, 952-954.
- Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004, 100:2627-36.
- Patsalides AD, Atac G, Hedge U, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology* 2005, 237:265-73.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:301-6.
- Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:713-9.
- Rigolet A, Bossi P, Caumes E, et al. Epidemiological features and incidence trends of primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999. *Pathol Biol (Paris)* 2001, 49:572-5.
- Skiet DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1787-93.
- Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 2000, 356:1493-94.
- Travi G, Ferreri AJ, Cinque P, et al. Long-Term Remission of HIV-Associated Primary CNS Lymphoma Achieved With Highly Active Antiretroviral Therapy Alone. *J Clin Oncol* 2012, 30:e119-21.
- Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, Deckert M, Fatkenheuer G. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. *J Infect.* 2006 Dec 11.

Morbus Hodgkin (Hodgkin's Disease = HD)

Die HD-Inzidenz ist bei HIV-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung um etwa den Faktor 5–15 erhöht. Für bestimmte Subtypen wie dem lymphozytenarmen HD und dem Mischtyp liegt das relative Risiko vermutlich weitaus höher (Frisch 2001). Trotz dieses Umstandes und einer wachsenden Erkenntnis, dass zumindest diese Subtypen des HIV-HD eindeutig mit Immunschwäche assoziiert sind, zählt der HIV-HD nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen.

Durch ART scheint die Inzidenz nicht etwa zu sinken, sondern möglicherweise sogar zu steigen (Clifford 2005, Biggar 2006, Engels 2008, Bohlius 2011). In einer Zwischenbewertung der deutschen Lymphomkohorte (Wyen 2008) waren 85 % der Patienten mit HD zuvor antiretroviral behandelt wurden (NHL nur 45 %), bei 54 % lag die Viruslast zum Zeitpunkt der HD-Diagnose unter der Nachweisgrenze (NHL nur 21 %). Über die Ursache dieser signifikanten Unterschiede kann bislang nur spekuliert werden. Da Hodgkin-Lymphome vor allem aus reaktiven Entzündungszellen bestehen (darunter viele T-Lymphozyten – der Anteil maligner Zellen liegt nur bei etwa 1 %), scheint es jedoch denkbar, dass erst durch die antiretroviral induzierte Immunrestitution ein „Hodgkin-freundliches“ Microenvironment geschaffen

wird (Gloghini 2007). Interessanterweise scheinen vor dem Auftreten eines HD die im Blut gemessenen CD4-Zellen abzufallen (Bohlius 2011).

Typisch für den HIV-HD sind ein bei Diagnose fortgeschrittenes Stadium, ein häufiger extranodaler Befall sowie ein Trend zu prognostisch ungünstigen Subtypen wie dem Mischtyp (Tirelli 1995, Rapezzi 2001, Thompson 2004). Ein mediastinaler Befall kommt seltener vor als bei HIV-negativen Patienten. Ein weiterer Unterschied zum HIV-negativen HD ist die Prädominanz Sternberg-Reed-zellreicher Fälle sowie die deutliche Assoziation mit einer EBV-Infektion, die bei 80–100 % liegt und als wesentlicher ätiologischer Faktor beim HIV-HD gilt.

Im Vergleich zum HIV-negativen HD, der zu den am besten therapierbaren Tumoren überhaupt zählt, war die Prognose des HIV-HD früher schlecht, mit medianen Überlebenszeiten von 15–20 Monaten (Andrieu 1993, Tirelli 1995, Levine 2000). Auch das Ansprechen auf Chemotherapien war mäßig. Die Raten kompletter Remissionen lagen zwischen 40–80 %, hämatologische und infektiöse Komplikationen waren häufig. Analog zu den NHL hat sich die Prognose durch ART verbessert. In einer eigenen Kohorte mit 56 Patienten lag das mediane Überleben bei 40 Monaten. Bei Patienten mit suffizienter ART war der Median nicht erreicht; die Zweijahres-Überlebensrate betrug 84 % (Hoffmann 2004). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere (Ribera 2002, Gérard 2003, Berenguer 2008).

Klinik

Eine B-Symptomatik liegt in der Mehrzahl der Fälle vor. Extranodale und fortgeschrittene Stadien sind fast die Regel. Die Lymphome sind derb, nicht oder schlecht verschieblich und indolent. Nicht immer gelingt so die Abgrenzung von einer HIV-Lymphadenopathie oder einer Lymphknoten-Tuberkulose.

Diagnostik

Ein Staging ist wie beim Non-Hodgkin-Lymphom erforderlich (siehe dort). Die Entfernung eines Lymphknotens ist dabei noch wichtiger als bei den NHL – mit einer alleinigen Punktion ist die Diagnose selten zu stellen. Lieber einmal eine richtige Diagnostik, als den Patienten halbherzig mit wiederholten Punktionen quälen und unnötig Zeit verlieren! Eine Exstirpation ist meist ambulant möglich. Wie bei den NHL sollte das Material möglichst an Referenzpathologen geschickt werden. Wegen des Einsatzes von Bleomycin sollte vor der ersten Chemotherapie immer die Lungenfunktion untersucht werden.

Therapie

Wie bei den HIV-negativen HD sollte sich die Therapie nach dem Ann-Arbor-Stadium und nach möglichen Risikofaktoren wie extranodaler Befall, mehr als drei Lymphknotenareale oder großer Mediastinaltumor richten.

Die Therapie ist immer kurativ, das Erreichen einer kompletten Remission entscheidend (Berenguer 2008).

Es wird nach limitierten (I-II ohne Risikofaktoren), intermediären (I-II mit Risikofaktoren) und fortgeschrittenen Stadien (III-IV) unterschieden. In limitierten und intermediären Stadien ist das ABVD-Schema (vier Doppelzyklen) mit anschließender Bestrahlung zu empfehlen, siehe Tabelle 4. Die Gabe ist ambulant möglich.

Bei HIV-negativen Patienten in fortgeschrittenen Stadien hat sich in den letzten Jahren das eskalierte BEACOPP-Regime der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des Langzeitüberlebens als effektiver erwiesen. Allerdings ist das BEACOPP-Regime toxischer, und ob sich die positiven Ergebnisse auf den HIV-HD übertragen lassen, ist unklar.

Tabelle 4: ABVD-Schema (4 Doppel-Zyklen, Wiederholung an Tag 29)*

Adriamycin (= Doxorubicin)	Doxo-Cell [®] , Adriblastin [®]	25 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
Bleomycin	Bleomycin Hexal [®] , Bleo-Cell [®]	10 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
Vinblastin	Velbe [®] , Vinblastin Hexal [®]	6 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15
Dacarbazin (DTIC)	Detimedac [®]	375 mg/m ² i.v. Tag 1 + 15

*Wegen der starken Emetogenität von Dacarbazin sollten immer Antiemetika wie die 5HT₃-Rezeptorblocker Granisetron (Kevatri[®]) oder Ondansetron (Zofran[®]) eingesetzt werden.

BEACOPP scheint, praktikabel zu sein (Hentrich 2009). Zum Stanford V-Protokoll, für das es ebenfalls viel versprechende Berichte gab (Spina 2002), bestehen in Deutschland nur wenige Erfahrungen. Für die Auswahl der ART gilt das gleiche wie bei den NHL. Auf eine Kombination aus geboosterten PIs und Vinblastin sollte aus Toxizitätsgründen verzichtet werden (Cheung 2010). Es ist zu wünschen, dass die Patienten in einer prospektiven Studie behandelt werden. Derzeit existiert ein stadienadaptiertes Protokoll, für das die Ethikvoten fast aller Bundesländer vorliegen. Bislang wurden über 100 Patienten aufgenommen, die Ansprechraten sind bislang hervorragend (Vermittlung jederzeit über hoffmann@ich-hamburg.de möglich).

Literatur

- Andrieu JM, Roithmann S, Tourain JM, et al. Hodgkin's disease during HIV-1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. *Ann Oncol* 1993, 4:635-41.
- Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2008;47:422-8.
- Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006, 108:3786-91.
- Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood* 2011 117:6100-8.
- Cheung MC, Hicks LK, Leitch HA. Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010, 10:E22-5.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and HAART. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:425-32.
- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123:187-94.
- Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999, 10:189-95.
- Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. *JAMA* 2001, 1736-1745.
- Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:81-7.
- Gloghini A, Carbone A. Why would the incidence of HIV-associated Hodgkin lymphoma increase in the setting of improved immunity? *Int J Cancer* 2007, 120:2753-4.
- Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, Diehl V. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003;14:1562-9.
- Hentrich M, Masuhr A, Wyen C, et al. HIV-associated Hodgkin's Lymphoma (HIV-HL): Interim analysis of a prospective multicenter trial. Abstract OSE/5, 1. SÖDAK 2009, St. Gallen. *Eur J Med Res* 2009, 14 (Suppl I)-X, 12.
- Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004, 125: 455-462.
- Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional ACTG 149. *J AIDS* 2000, 24:444-50.
- Rapezzi D, Ugolini D, Ferraris AM, Racchi O, Gaetani GF. Histological subtypes of Hodgkin's disease in the setting of HIV infection. *Ann Hematol* 2001, 80:340-4.
- Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002, 16: 1973-6.
- Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002, 100:1984-8.
- Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol.* 2004, 121:727-38.
- Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and HIV infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995, 13:1758-67.
- Wyen C, Faetkenheuer G, Oette M, Plettenberg A, Rockstroh J, van Lunzen J, Mayr C, Esser S, Hentrich M, Hoffmann C. Treatment of AIDS-related lymphoma: rituximab may be beneficial even in severely immunosuppressed patients. Abstract 1026, 14th CROI 2008, Boston.

Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)

Der multizentrische Morbus Castleman (MCD) ist eine seltene, wenngleich höchst problematische Erkrankung für die Betroffenen – nicht nur wegen der (bei HIV-Infektion) eher ungünstigen Prognose, sondern auch, weil oft weder Kliniker noch Pathologen diese Entität wirklich kennen. Die meist in Schüben schwer kranken Patienten durchleben nicht selten lange diagnostische Irrwege.

Im Vergleich zu der benignen, lokalisierten Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, die von dem US-Pathologen Benjamin Castleman 1956 erstmals beschrieben wurde, ist der HIV-assoziierte MCD, obgleich weder Lymphom noch AIDS-definierend, eine lymphoproliferative Erkrankung mit malignem Charakter. Er ist daher von dem klassischen, eher gutartigen, unizentrischen Morbus Castleman, wie er bei HIV-negativen Patienten vorkommt, zu unterscheiden (Talat 2011). Im Gegensatz zu diesem ist der HIV-MCD lebensbedrohlich. In der „prä-HAART-Ära“ lag die mediane Überlebenszeit mit HIV-MCD bei nur 14 Monaten (Oksenhendler 1996), in der frühen „HAART-Ära“ betrug die Mortalität immerhin noch 29 % (Mylona 2008). Gerade in den letzten Jahren hat sich die Prognose durch neue Therapien, insbesondere durch Rituximab, noch einmal deutlich verbessert (Bower 2011, Hoffmann 2011, Gérard 2012).

Die Pathogenese des MCD ist nur zum Teil verstanden. Entscheidend ist wohl eine aktive Koinfektion mit dem Humanen Herpes-Virus 8 (HHV-8). Es überrascht daher nicht, dass etwa die Hälfte der Patienten zusätzlich an einem Kaposi-Sarkom leidet, das oft in betroffenen Lymphknoten gleichzeitig vorliegt (Naresh 2008). Die HHV-8-Viruslast ist beim MCD dabei wohl noch höher als beim KS (Sayer 2011). HHV-8 ist in der Lage, die Produktion eines viralen Interleukins zu induzieren, das dem humanen Interleukin-6 sehr ähnlich ist bzw. ähnliche Effekte induziert („vIL-6“). IL-6 und IL-10 sind in enger Assoziation zur HHV-8-Viruslast erhöht (Oksenhendler 2000). Virales IL-6 unterscheidet sich von humanem IL-6 auch dadurch, dass es nur an einen der beiden IL-6-Rezeptor-Subunits binden muss, um seine Wirkung zu entfalten (Moore 1996, Li 2001, Suthaus 2010). Es hat deshalb ein deutlich breiteres Spektrum an Zielzellen und kann so wahrscheinlich die für den HIV-MCD so typischen, klinisch eindrucksvollen „Zytokin-Stürme“ verursachen. Infiziert werden vor allem Plasmablasten, die in der Mantelzone der Lymphfollikel lokalisiert sind. HHV-8 wird von FDC präsentiert (El-Daly 2010). Interessanterweise scheint es aber sowohl MCD-Fälle ohne HHV-8 (und ohne HIV) zu geben (Seo 2009), als auch Fälle eines IL-6-assoziierten inflammatorischen Syndroms, bei dem die pathologischen Merkmale eines MCD fehlen (Uldrick 2010). In diesen Fällen bleibt es letztlich unklar, was letztlich zur Manifestation führt.

Auch warum letztlich nur sehr wenige Patienten mit einer HIV/HHV-8-Koinfektion an einem MCD manifest erkranken, ist unklar. Über einen Immundefekt ist dies nicht zu erklären. Das Ausmaß der CD4-Zelldepletion scheint nur eine untergeordnete Rolle zu spielen; der HIV-MCD kann auch bei noch normalem Immunstatus und niedriger HI-Viruslast auftreten (Powles 2009). In einer eigenen Kohorte von 52 Patienten war die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der HIV-MCD-Diagnose antiretroviral behandelt, bei den meisten lag die Viruslast unter der Nachweisgrenze (Hoffmann 2011). Auch eine schlechte HHV-8-spezifische CD8-Antwort liegt beim MCD nicht vor – im Gegensatz zum Kaposi-Sarkom (Guihot 2008). Es gibt zudem Anzeichen dafür, dass der HIV-MCD gerade in den letzten Jahren noch zugenommen hat (Powles 2009).

Eine „Entartung“ zu malignen Lymphomen ist häufig. Von 60 Patienten mit HIV-MCD entwickelten 14 nach einer medianen Beobachtungszeit von 20 Monaten ein malignes Lymphom (Oksenhendler 2002). Das Risiko scheint durch Rituximabhaltige Therapien deutlich niedriger zu sein (Hoffmann 2011, Michot 2011).

Typischerweise werden HHV-8-assoziierte, sonst eher seltene Lymphom-Subtypen beobachtet, darunter zum Beispiel plasmablastische Lymphome oder sogenannte Primary Effusion-Lymphome.

Klinik

Im Vordergrund stehen die oft eindrucksvollen Lymphknotenschwellungen, die palpatorisch weich (wie bei Tbc) bis steinhart (wie bei Lymphom) sein können. Hinzu kommt die fast immer vorhandene erhebliche B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Fast alle Patienten berichten über Schwäche und ein erhebliches Krankheitsgefühl. Die Milz ist immer massiv vergrößert. Eine Hepatomegalie (70 %), respiratorische Symptome (65 %), Ödemneigung bei Hypalbuminämie (55 %) sind ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle zu finden.

Das Ausmaß der Symptome ist sehr variabel und fluktuiert mitunter erstaunlich. Typischerweise verläuft die Erkrankung in Schüben, die einige Tage bis Wochen anhalten und in denen die Patienten oft hoch fiebern und schwerkrank sind. Die Schübe werden von längeren, mitunter mehrmonatigen Perioden unterbrochen, in denen es den Patienten wieder relativ gut geht. Ohne jede Maßnahme können sich dabei die Lymphknoten vorübergehend zurückbilden. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt die Frequenz der Schübe zu.

Diagnostik

Die Diagnose wird histologisch aus einem exstirpierten Lymphknoten gestellt – vorausgesetzt, dass der Pathologe weiß, wie ein HIV-assoziiertes multizentrisches Morbus Castleman aussieht. Die Keimzentren der Lymphknoten erscheinen zwiebelschalenartig geschichtet und sind von Gefäßen durchzogen. Man unterscheidet einen hyalin-vaskulären und einen plasmazellreichen Typ des Morbus Castleman. Kliniker sollten explizit auf den Verdacht eines MCD hinweisen. Oft liegt in den Lymphknoten gleichzeitig ein KS vor (Naresh 2008). Möglicherweise werden einige Fälle nie korrekt diagnostiziert.

Sonografisch zeigt sich fast immer eine Hepatosplenomegalie. Im Labor fallen ein erhöhtes CRP, eine Hypergammaglobulinämie sowie die Hypalbuminämie ins Auge. Oft besteht eine deutliche Anämie, oft im Rahmen einer Pancytopenie oder eines hämophagozytären Syndroms (Stebbing 2009). Bei einem schubweisen Verlauf mit B-Symptomatik, Splenomegalie, hohem CRP und fluktuierenden Lymphknotenschwellungen darf man sich mit der pathologischen Diagnose einer HIV-assoziierten Lymphadenopathie auf keinen Fall zufrieden geben. HIV alleine macht niemals so krank wie ein MCD!

Nach unserer Erfahrung eignet sich vor allem das Akutphase-Protein CRP als diagnostischer Verlaufsparemeter, um neben der Klinik den Erfolg zu überwachen. Während eines Schubs sind Werte von oft weit mehr als 100 mg/l die Regel, zwischen den Schüben bestehen oft sogar Normalwerte. Mitunter geht die CRP-Erhöhung den klinischen Beschwerden etwas voraus. Das CRP sollte bei Patienten mit MCD deshalb bei jeder Blutentnahme mitbestimmt werden. Auch die HHV-8-Viruslast ist ein Verlaufsparemeter (Marcelin 2007, Stebbing 2011, Sayer 2011), der allerdings nicht von vielen Laboren verlässlich durchgeführt wird.

Therapie

Bei einem HIV-MCD muss zügig etwas getan werden: der Verlauf kann höchst fulminant sein. Allerdings fehlen bislang randomisierte Studien und allgemeine Therapieempfehlungen. Angesichts eigener Erfahrungen und der neueren Datenlage

ist aus unserer Sicht jedoch der monoklonale Antikörper Rituximab Mittel der Wahl (siehe unten). Einige Experten favorisieren bei aggressiven Verläufen auch die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie (Bower 2010). Eine ART sollte möglichst auch gegeben werden, obgleich sie leider nicht immer hilft (Dupin 1997, Lanzafame 2000, Aaron 2002, de Jong 2003, Sprinz 2004). Es sind sogar Fälle beschrieben worden, die erst unter ART auftraten oder sich verschlimmerten, was zu der Vermutung führte, dass die inflammatorische Komponente des MCD durch die Immunrekonstitution sogar verstärkt wird (Zietz 1999).

Rituximab: für diesen Antikörper gegen CD20-exprimierende Zellen, der auch bei B-Zell-Lymphomen eingesetzt wird (siehe oben), gibt es bereits seit einigen Jahren positive Fallberichte zum MCD (Corbellino 2001, Marcelin 2003, Casquero 2006). Wahrscheinlich eliminiert Rituximab einen Großteil der B-Zellen, die von HHV-8 vorwiegend in der Mantelzone des Lymphknotens infiziert werden.

Mindestens zwei Studien kamen zu sehr ermutigenden Resultaten. In einer französischen Studie erreichten immerhin 16/24 Patienten durch vier Kurse Rituximab eine komplette Remission nach einem Jahr (Gérard 2006). Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 92 %, das krankheitsfreie Überleben immerhin bei 74 %. In einer englischen Studie erreichten 20/21 eine klinische Remission, 14/21 eine radiologische Response (Bower 2007). Das Gesamtüberleben lag in dieser Studie nach zwei Jahren sogar bei 95 %, das krankheitsfreie Überleben bei 79 %. CRP, Immunglobuline und HHV-8-Viruslast sanken jeweils unter Rituximab. Dies galt auch für Zytokine wie IL-5, IL-6 und IL-10 (Bower 2009). Auch in einer eigenen retrospektiven Kohorte war das Überleben mit Rituximab gegenüber konventionellen Therapien deutlich verbessert (Hoffmann 2011). Überdies sind Lymphome bei MCD unter Rituximab deutlich seltener zu beobachten (Bower 2011, Gérard 2012).

Gegeben wird Rituximab in der Dosis von 375 mg pro m² Körperoberfläche, einmal wöchentlich über jeweils 4 Wochen. Auf eine gute Hydratation ist zu achten. Die Krankenkasse sollte vorher kontaktiert werden, da Rituximab teuer und für den MCD nicht zugelassen ist. Rituximab wird gut vertragen, ein Tumorlysesyndrom wurde bislang nicht beobachtet. Hauptkomplikation scheint eine Reaktivierung eines Kaposi-Sarkoms zu sein, das wohl in bis zu einem Drittel der Fälle auftritt (Bower 2007). Auch auf infektiöse Komplikationen sollte insbesondere bei immunkompromittierten Patienten geachtet werden. Sogar bei Rezidiven ist die erneute Gabe möglich. Bei drei Patienten, die nach 19–28 Monaten erneut Symptome eines MCD zeigten, wurden unter erneuter Rituximab-Monotherapie wieder mehrmonatige klinische Remissionen erzielt (Powles 2007).

Bei einigen Patienten scheint Rituximab jedoch ineffektiv zu sein (Neuville 2005, Buchler 2008). Daher sollen im Folgenden noch andere Ansätze kurz angesprochen werden, für die zumindest Fallberichte oder kleinere Fallserien existieren.

Valganciclovir: Senkte in einer doppelblind randomisierten Studie die HHV-8-Replikation deutlich und drängt sich daher für die MCD-Behandlung geradezu auf (Casper 2008). Kürzlich wurde eine erste Fallserie zum HIV-MCD publiziert: Bei 14 Patienten, die zusätzlich eine AZT-haltige ART erhielten, erreichten 12 eine „klinische Besserung“, auch CRP, IL-6 und HHV-8-Viruslast sanken (Uldrick 2011). Unsere eigenen Beobachtungen konnten das bislang nur teilweise bestätigen (Hoffmann 2011). Möglicherweise hat Valganciclovir eine Rolle als Erhaltungstherapie (Bower 2010). Im Gegensatz zu Valganciclovir scheinen Foscarnet oder Cidofovir keinen Benefit zu haben (Coty 2003, Senanayake 2003, Berezne 2004).

Chemotherapien: gut verträgliche Substanzen wie Vincristin (2 mg i.v. als Bolus in 14-tägigen Abständen), Vinblastin oder orales Etoposid (täglich 50 mg) haben sich einigen Berichten zufolge und auch nach unserer Erfahrung als wirksam erwiesen

(Scott 2001, Kotb 2006). Auch eine CHOP-Chemotherapie kann durchaus helfen, scheint aber die Überlebenszeit nicht signifikant zu verlängern.

Splenektomie: kann in schweren Fällen sinnvoll sein – spekuliert wird über eine Drosselung der IL-6-Produktion und dass durch die Splenektomie ein großes HHV-8-Reservoir entfernt wird. Bei 40 Patienten lag das mediane Überleben der splenektomierten Patienten bei 28 versus 12 Monaten (Oksenhendler 2002). Einer US-Arbeitsgruppe zufolge besserte sich die Symptomatik bei 10/10 Patienten nach Splenektomie (Coty 2003).

IL-6-Rezeptorblocker: Aus Japan gibt es Daten von einigen Dutzend HIV-negativen Patienten, die erfolgreich mit IL-6-Rezeptor-Antikörpern wie z.B. Tocilizumab behandelt wurden (Nishimoto 2005, Matsuyama 2007). Diese Antikörper befinden sich in Europa bei HIV-negativen Castleman-Patienten in klinischer Erprobung. Tocilizumab wurde 2009 unter dem Handelsnamen RoActemra® für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen. Valide Daten für den HIV-MCD liegen freilich bislang noch nicht vor. Dies gilt auch für Siltuximab, einem neuen IL-6-Antikörper.

Thalidomid: soll die Zytokin-Dysregulation bzw. die inflammatorische Komponente unterdrücken. Es gibt Fallbeispiele (Lee 2003, Jung 2004), teilweise auch mit Rituximab kombiniert (Stary 2008). Wir haben bei zwei Patienten keine guten Erfahrungen gemacht, es kam teilweise zu schweren Komplikationen, darunter eine Lungenembolie.

Andere Immuntherapien: Für Interferon gibt es positive wie negative Fallbeispiele (Coty 2003, Nord 2003). Steroide haben keinen Effekt.

Literatur

- Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castleman disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:880-2.
- Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2004, 103:4368-9.
- Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol* 2011, 29:2481-6.
- Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Int Med* 2007;147:836-9.
- Bower M, Veraitch O, Szydlo R, et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2009, 113:4521-4.
- Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2010, 116:4415-21.
- Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS* 2008, 22:1685-7.
- Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008, 198:23-30.
- Casquero A, Barroso A, Fernandez Guerrero ML, Gorgolas M. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 2006, 85:185-7.
- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. *Cancer* 1956, 9: 822-830.
- Corbellino M, Bestetti G, Scalapogna C, et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001;98:3473-5.
- Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castleman's disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA
- de Jong RB, Kluin PM, Rosati S, et al. Sustained high levels of serum HHV-8 DNA years before multicentric Castleman's disease despite full suppression of HIV with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1407-8.
- Dupin N, Krivine A, Calvez V, et al. No effect of protease inhibitor on clinical and virological evolution of Castleman's disease in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 1997;11:1400-1.
- El-Daly H, Bower M, Naresh KN. Follicular dendritic cells in multicentric Castleman disease present human herpes virus type 8 (HHV8)-latent nuclear antigen 1 (LANA1) in a proportion of cases and is associated with an enhanced T-cell response. *Eur J Haematol* 2010, 84:133-6.
- Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castleman Disease (HIV-MCD). *Castleman B-ANRS 117 Trial*. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.
- Gérard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2012, 119:2228-33.
- Guihot A, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Multicentric Castleman disease is associated with polyfunctional effector memory HHV-8-specific CD8+ T cells. *Blood* 2008; 111: 1387 – 1395.

- Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 2011, 118:3499-503.
- Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castlemans disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004, 75:176-7.
- Kotb R, Vincent I, Dulioust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Eur J Haematol* 2006, 76:269-71.
- Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castlemans disease with HAART in two HIV-infected patients. *J Inf* 2000,40:90-1
- Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castlemans disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73: 48-53.
- Li H, Wang H, Nicholas J. Detection of direct binding of human herpesvirus 8-encoded interleukin-6 (vIL-6) to both gp130 and IL-6 receptor (IL-6R) and identification of amino acid residues of vIL-6 important for IL-6R-dependent and -independent signaling. *J Virol* 2001, 75:3325-34.
- Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castlemans disease. *Blood* 2003, 102:2786-8.
- Marcelin AG, Motol J, Guihot A, et al. Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral blood and effusion fluid samples and KSHV-associated disease. *J Infect Dis* 2007, 196:1163-6.
- Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castlemans disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. *AIDS* 2003;17:1409-10.
- Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castlemans disease. *Intern Med* 2004, 46: 771-4.
- Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*. 1996, 274:1739-44.
- Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castlemans Disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 2008, 10:25-35.
- Naresh KN, Rice AJ, Bower M. Lymph nodes involved by multicentric Castlemans disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2008, 32:1006-12.
- Neuville S, Aghalika F, Rabian C, Brière J, Molina JM. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castlemans disease. *Am J Hematol* 2005, 79:337-9.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castlemans disease. *Blood* 2005, 106:2627-32.
- Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Int J STD AIDS* 2003;14:61-2.
- Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castlemans disease. *Blood* 2002, 99:2331-6.
- Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castlemans disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000, 96:2069-73.
- Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castlemans disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996, 10:61-7.
- Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Ann Oncol* 2009, 20:775-9.
- Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 2007;110:4132-3.
- Sayer R, Paul J, Tuke PW, et al. Can plasma HHV8 viral load be used to differentiate multicentric Castlemans disease from Kaposi sarcoma? *Int J STD AIDS* 2011, 22:585-9.
- Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castlemans disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 2001, 66:148-50.
- Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, et al. Multicentric Castlemans disease treated with antivirals and immunosuppressants. *J Med Virol* 2003; 71: 399-403.
- Seo HY, Kim EB, Kim JW, et al. Complete Remission in a Patient with Human Herpes Virus-8 Negative Multicentric Castlemans Disease Using CHOP Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2009, 41:104-7.
- Sprinz E, Jeffman M, Liedke P, et al. Successful treatment of AIDS-related Castlemans disease following the administration of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Ann Oncol* 2004, 15:356-8.
- Sary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castlemans disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008;22:1232-4.
- Stebbing J, Adams C, Sanitt A, et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood*. 2011 Apr 21. [Epub ahead of print]
- Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multi-centric Castlemans disease. *Clin Exp Immunol* 2008, 154:399-405.
- Suthaus J, Adam N, Grötzinger J, Scheller J, Rose-John S. Viral Interleukin-6: Structure, pathophysiology and strategies of neutralization. *Eur J Cell Biol*. 2010 Dec 20. [Epub ahead of print]
- Talat N, Schulte KM. Castlemans disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011, 16:1316-24.
- Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castlemans disease. *Clin Infect Dis* 2010, 51:350-8.
- Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castlemans disease during HAART for AIDS. *N Engl J Med* 1999, 340:1923-4.

14. Nicht-AIDS-definierende Malignome

CHRISTIAN HOFFMANN

HIV-Patienten haben ein erhöhtes Krebsrisiko. Dies gilt nicht nur für die drei AIDS-definierenden Malignome (ADM) Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphom und Zervixkarzinom. Auch für die meisten anderen, so genannten Nicht-AIDS-definierenden Malignome (Non-ADM) besteht eine insgesamt um das Zwei- bis Dreifache erhöhte Inzidenz, verglichen mit der Normalbevölkerung (Frisch 2001, Franceschi 2010). Bei einigen Erkrankungen wie dem Morbus Hodgkin (siehe *Maligne Lymphome*) und dem Analkarzinom (siehe unten) ist der Zusammenhang mit HIV-Infektion und einem erhöhten Risiko so evident, dass gefordert wird, sie als AIDS-definierende Erkrankungen einzustufen. Mammakarzinome scheinen dagegen nicht häufiger zu sein (Latif 2011).

Non-ADM machen heute etwa ein Drittel aller malignen Neuerkrankungen bei HIV-Patienten aus. Sie sind damit etwa so häufig wie maligne Lymphome und das Kaposi-Sarkom (Engels 2006). Die Tendenz ist offenbar leicht steigend (Simard 2011). Non-ADM sind folglich auch ein signifikanter Mortalitätsfaktor bei HIV-Patienten. Sie führen in den Industrieländern inzwischen zu mehr Todesfällen als die ADM, Hepatitis C oder kardiovaskuläre Erkrankungen (Lewden 2007, DAD 2010). In einer Analyse aus Frankreich waren Non-ADM im Jahr 2010 bei HIV-Patienten fast so häufig die Todesursache wie AIDS-Erkrankungen (Morlat 2012). Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil maligner Erkrankungen an den Todesursachen in Frankreich 2000 und 2005 (Bonnet 2009).

Es wird deutlich, dass der Anteil der AIDS-definierenden Tumore NHL und KS eher abnimmt, der Anteil der Non-ADM eher zunimmt. Die Ursachen für die erhöhte Inzidenz vieler Malignome sind heterogen. In der D:A:D Studie waren die wesentlichen Risikofaktoren für tödliche Non-ADM steigendes Lebensalter und aktueller Nikotinkonsum, interessanterweise aber auch die Höhe der CD4-Zellen: Je niedriger, umso höher das Risiko für ein Non-ADM. Patienten mit < 50 CD4-Zellen/ μ l hatten ein 15fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten mit > 500 CD4-Zellen/ μ l (Monforte 2008). Das Risiko persistiert, wenn die CD4-Zellen einmal niedrig waren (Worm

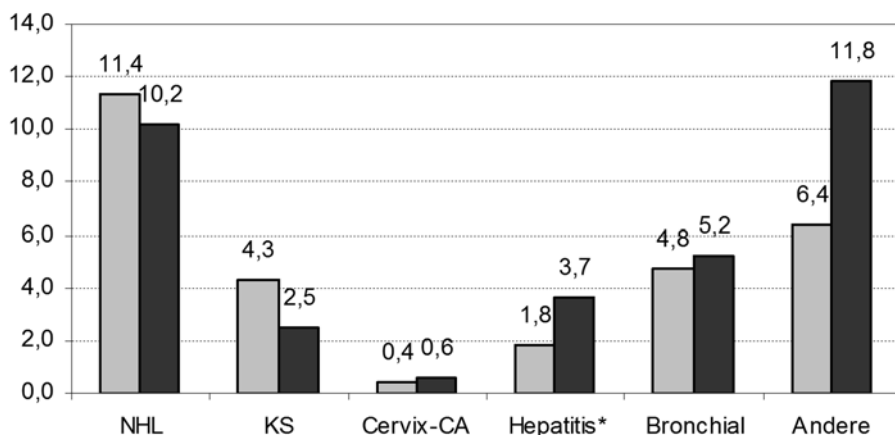


Abbildung 1: Prozentualer Anteil an malignen Erkrankungen an Todesursachen bei HIV-Patienten in Frankreich im Jahr 2000 (grau, n=924) und im Jahr 2005 (schwarz, n=1013). Zahlen nach Bonnet 2009. *Hepatitis-assoziierte Tumore.

2012). Die Korrelation zwischen Non-ADM und Immunschwäche wurde auch in der Euro-SIDA-Studie (Reekie 2010) bestätigt. In einer US-Datenbankanalyse von über 300.000 AIDS-Patienten (Frisch 2001) waren einige Malignome mit einer Immunschwäche assoziiert: das Hodgkin-Lymphom, Lungentumore, Peniskarzinom, Weichteil-Malignome, Hoden- und Lippenkarzinome.

Allerdings erklärt die Immunschwäche sicher nicht alles. Auch Lebensstil (vor allem Nikotinkonsum, aber auch Alkohol, UV-Exposition), Koinfektionen (HPV, HBV, HCV) und andere Faktoren spielen eine Rolle. Schon angesichts des steigenden Lebensalters der HIV-Patienten ist damit zu rechnen, dass die Inzidenz vieler Malignome zunehmen wird (Shiels 2011). ART hat übrigens wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf die Inzidenz der Non-ADM. Therapiepausen erhöhen das Risiko für Non-ADM nicht, im Gegensatz zu den ADM (Silverberg 2007).

Früherkennung und Vorsorge

Ob HIV-Patienten mehr und häufiger Vorsorge bzw. Früherkennungsuntersuchungen brauchen als HIV-negative Personen, ist unklar. Zumindest hinsichtlich des Analkarzinoms scheint es Hinweise für einen Benefit zu geben (siehe unten). Beim Kolonkarzinom ist die Lage nicht eindeutig, obwohl belegt ist, dass bei HIV-Patienten anlässlich Screening-Koloskopien häufiger neoplastische Veränderungen gefunden werden (Bini 2009, Boesecke 2012). Die Motivation hinsichtlich dieser Untersuchung hält sich offenbart bei Patienten und ihren Behandlern jedoch (noch) in Grenzen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung werden HIV-Patienten sogar weniger koloskopiert als HIV-negative Patienten (Reinhold 2005). Für das PSA-Screening gibt es bei HIV-Patienten über die immerwährende Diskussion zum Nutzen in der Allgemeinbevölkerung hinaus bislang keine spezifischen Empfehlungen (Tyerman 2012). Zu den gynäkologischen Untersuchungen siehe auch das Kapitel *Gynäkologie*. Bei HCV-koinfizierten Patienten könnten regelmäßige (halbjährliche) Sonographien von Vorteil sein, wie kürzlich eine Studie an 70 Patienten zeigte: Hepatozelluläre Karzinome bei regelmäßig untersuchten Patienten waren bei ihrer Entdeckung weniger fortgeschritten, was sogar ein etwas besseres Überleben zur Folge hatte (Nunez 2010). Schließlich ist die Unterstützung bei der Rauchentwöhnung heute zu einem wesentlichen Bestandteil der medizinischen Versorgung geworden – Rauchen trägt auch bei HIV-Patienten wesentlich zur Mortalität bei (Lifson 2010). Während von Patienten oft überflüssige „Vorsorge“-Untersuchungen gefragt und sogar eingefordert werden („sollen wir nicht mal wieder röntgen?“), wird meist vergessen: Eine Nikotinkarenz ist und bleibt die wichtigste Vorsorge, auch für maligne Erkrankungen! Auch die Vermeidung übermäßiger Adipositas und ein gesunder Lebensstil bewirken mehr als kostspielige Untersuchungen.

Behandlung

Ein Problem der Therapie vieler Non-ADM ist, dass nicht nur oft wenig zu Chemotherapeutika und ART-Interaktionen bekannt, sondern auch die neuen zielgerichteten Substanzen bei HIV-Patienten größtenteils noch unerforscht sind. Prospektive Studien gibt es so gut wie keine, zu Imatinib, Erlotinib, Sunitinib, Bortezomib, Sorafenib oder Temsirolimus bei HIV liegen kaum Daten vor (Review: Rudek 2011). Für viele maligne Erkrankungen gibt es lediglich kleine Fallserien. Meist sind die HIV-Patienten jünger sind als Erkrankte aus der Normalbevölkerung, was allerdings auch an einer besseren Überwachung liegen könnte (Shiels 2010). Die in den letzten Jahren veröffentlichten Erfahrungen bei so unterschiedlichen Entitäten wie dem Glioblastom (Hall 2009) oder Karzinomen des Kolons (Chapman 2009, Alfa-Wali 2011), der Blase

(Gaughan 2009), der Prostata (Pantanowitz 2008) oder des Ösophagus (Stebbing 2010) zeigen allerdings auch, dass HIV-Patienten grundsätzlich von den bisweilen bemerkenswerten Fortschritten der Onkologie profitieren können. Sie sollten meist so behandelt werden, wie HIV-negative Patienten auch – allerdings sind dabei oft vermittelnde Gespräche mit Onkologen notwendig, deren HIV-Weltbild mitunter heute noch von Nihilismus geprägt ist.

Analkarzinom

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind eine der am häufigsten sexuell übertragenen Virusinfektionen überhaupt. HPV gehören zur Familie der Papovaviridae und infizieren die Basalzellen der Epithelien von Haut und Schleimhaut. HIV-Patienten haben ein 2–6-fach erhöhtes Risiko für anale HPV-Infektionen, und zwar unabhängig von Geschlecht, sexuellen Praktiken und Vorlieben (Palefsky 1998, Piketty 2003). Das Risiko für persistierende HPV-Infektionen liegt 7-fach höher und ist invers mit der CD4-Zellzahl korreliert (Piketty 2003). Mittlerweile sind fast 100 verschiedene HPV-Typen bekannt, etwa 20 davon sind mit Anal- oder Zervixkarzinomen assoziiert. HPV-16 und -18 haben ein besonders hohes onkogenes Potential, bei ihnen besteht ein erhöhtes Risiko für Analkarzinome.

Bei HIV-Patienten bestehen oft Koinfektionen mit mehreren HPV-Subtypen. In einer Untersuchung aus Bochum (Kreuter 2005) wurden bei 103 männlichen Patienten in 86 % eine anale HPV-Infektion gefunden, darunter vor allem mit HPV-16 (53 %) und HPV-18 (27 %), aber auch mit HPV-58 (22 %) und HPV-83 (22 %).

Die persistierende HPV-Infektion führt zunächst zu präkanzerösen Vorstufen, den analen intraepithelialen Neoplasien (AIN). AIN werden histologisch nach dem Grad der Dysplasie in Grad 1 (milde), Grad 2 (moderat) und Grad 3 (schwer) eingeteilt. Bei schweren AIN ist die gesamte Epidermis betroffen, das Risiko für ein Analkarzinom ist hoch (Berry 2009). Obwohl eine Beziehung zum Ausmaß der Immunschwäche besteht (Melbye 1995), ist der Einfluss von ART nicht eindeutig. In einigen Studien blieb die AIN-Prävalenz auch mit ART hoch (Fox 2003, Gonzalez-Ruiz 2004, Palefsky 2005), in einer anderen war dagegen ein protektiver Effekt zu beobachten (Wilkin 2004). In einer eigenen Kohorte von 121 Patienten war die große Mehrheit der Patienten langjährig antiretroviral erfolgreich behandelt, die CD4-Zellen lagen im Median bei fast 400/µl (Hoffmann 2011).

Das relative Risiko, ein Analkarzinom zu entwickeln, ist für HIV-Patienten eindeutig erhöht. Neueren Untersuchungen zufolge liegt es etwa bei 80 für MSM und 30 für heterosexuelle Männer (Silverberg 2012). Wahrscheinlich ist es auch bei HIV-infizierten Frauen erhöht, bei denen übrigens auch relativ häufig Präkanzerosen gefunden werden (Hou 2012). Die Inzidenz insgesamt scheint sich derzeit – nach einem teilweise deutlichen Anstieg in den Jahren 1996–2003 (Diamond 2005, Piketty 2008) – auf einem hohen Plateau zu stabilisieren (Bower 2005, Silverberg 2012). Die oft geäußerte Behauptung, wonach in den letzten Jahren weltweit ein dramatischer Zuwachs zu beobachten wäre, ist jedenfalls nicht haltbar.

Das häufigste Symptom bei Analkarzinomen sind rektale Blutungen. Ein Patient, der über Blut im Stuhl berichtet, muss zum Proktologen! Mit der vom Patienten oft geäußerten Verdachtsdiagnose Hämorrhoiden sollte man sich nicht zufrieden geben. Andere Symptome sind Brennen, Schmerzen beim Stuhlgang oder Pruritus. Ist bereits ein Analkarzinom entstanden, liegen histologisch meistens Plattenepithelkarzinome, seltener auch Übergangsepithelkarzinome vor. Bereits früh können Analkanal und Sphinkter infiltriert sein. Regionale Lymphknoten sind je nach Lokalisation des Analkarzinoms betroffen. Tiefsitzende Analkarzinome infiltrieren inguinal, mittlere pelvin, hochsitzende mesenterial. Fernmetastasen sind selten. Neben Proktoskopie

und möglichst Endosonografie sollte dennoch immer ein CT-Abdomen und des Beckens gemacht werden.

Bei manifestem Analkarzinom wird bei kleinen Befunden von < 2 cm nach Möglichkeit kontinenzerhaltend operiert, eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie ist nicht notwendig. Größere Läsionen werden dagegen mit einer kombinierter Radiochemotherapie (Mitomycin 10 mg/m² an Tag 1 und 29 und 5-FU 1000 mg/m² an Tag 1–5 und Tag 29–33, mit anschließender Radiatio bis 50 Gy fraktioniert) behandelt. Auch intensivere Therapien sind möglich (Blazy 2005). Zu beachten sind die Komplikationen, die unter einem solchen Regime auftreten können. Was schief gehen kann, geht schief: Wir haben einen Patienten erlebt, der erst ein schweres Paravasat unter Mitomycin, dann einen Myokardinfarkt unter 5-FU und schließlich eine perforierende, kotige Strahlenkolitis entwickelte.

Immer sollten die Patienten onkologisch mitbetreut werden. Nach Abschluss der Radiochemotherapie wird halbjährlich proktoskopiert. Obgleich ein positiver Effekt bislang nicht gesichert ist (Bower 2005), sollten HIV-Patienten mit Analkarzinom eine ART bekommen. Die Prognose scheint insgesamt nicht schlechter zu sein als bei HIV-negativen Patienten (Chiao 2008, Hoffmann 2011, Alfa-Wali 2012).

Behandlung der Vorstufen, Früherkennung, Impfung

Da zwischen AIN und der Manifestation des Analkarzinoms oft Jahre vergehen, hat eine frühe Behandlung gute Erfolgsaussichten. Bei AIN 1 ist eine topische Therapie mit Imiquimod (oder Podophylotoxin) gerechtfertigt, AIN 2+3 sollten operativ (elektrokaustische Abtragung mittels Schlinge) oder mittels Laserablation entfernt werden. Auch Infrarotkoagulation ist möglich (Stier 2008). In einer randomisierten Studie an insgesamt 148 HIV-infizierten MSM mit AIN war der Elektrokauter einer topischen Behandlung mit Imiquimod oder 5-FU überlegen, und zwar auch hinsichtlich der Verträglichkeit (Richel 2012). Allerdings waren Rezidive sehr häufig. Kondylome sollten ebenfalls beseitigt werden (Elektrokoagulation, Kryotherapie). Auch hier ist eine alleinige topische Therapie mit dem Immunmodulator Imiquimod (Aldara®-Creme) möglich, die Effekte sind bei HIV-infizierten Patienten allerdings weniger eindrucksvoll. Besser scheint sich Imiquimod als Nachbehandlung zu eignen, wo es wohl die Rezidivrate deutlich senkt. Imiquimod wirkt nicht direkt antiviral, sondern wahrscheinlich über eine Zytokininduktion zytolytisch-destruierend. Wichtigste Nebenwirkung ist ein lokales Erythem (Erythem heißt Wirkung!), seltener sind Brennen und Pruritus. Zu schweren Hautreaktionen kommt es nur selten. Die Früherkennung des Analkarzinoms wird in Deutschland nicht einheitlich bewertet. Von einigen Experten werden jährliche peri- und intraanale Abstriche gefordert. Allerdings scheint es derzeit noch zu früh, um eine Vorsorge uneingeschränkt für alle HIV-infizierten Patienten empfehlen zu können (Palefsky 2009).

Eine HPV-Vakzine, die sich beim Zervixkarzinom als protektiv für intraepitheliale Neoplasien und persistierende HPV-Infektionen erwiesen hat (Harper 2006), scheint auch vor Analkarzinomen zu schützen (Palefsky 2011). Allerdings sind HIV-Patienten eben meist bereits HPV-koinfiziert, so dass die rein protektive Wirkung einer solchen Impfung wahrscheinlich zu spät kommt. Möglicherweise hat die Impfung aber auch einen therapeutischen Effekt (Anderson 2009, Wilkin 2010).

Hodentumore

Hodentumore sind die häufigste Krebsart bei Männern zwischen 20 und 35. Bei HIV-Patienten ist das relative Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 2–5 erhöht (Frisch 2001, Powles 2003). Dies gilt wohl vor allem für Seminome,

weniger für Nicht-Seminome (Goedert 2007). Die bislang größten Fallsammlungen berichten über 34 bzw. 35 Patienten, darunter 26 bzw. 16 Seminome und 18 bzw. 9 nichtseminomatöse Keimzelltumoren (Powles 2003, Fizazi 2001). Die medianen CD4-Zellen lagen bei Diagnose zwischen 300 und 350/ μ l, mit allerdings großer Spannweite. Die Prognose war insgesamt gut und in einer Matched-Pair-Studie nicht schlechter als bei HIV-Negativen (Powles 2004). Auch andere Studien berichten von recht günstigen Verläufen (Fizazi 2001). HIV-Patienten sollten mit den Standardregimen behandelt werden, die auch für HIV-negative Patienten empfohlen werden. Diese bestehen je nach Histologie und Stadium aus Orchiektomie, Lymphknotenexstirpation bzw. Radiatio und/oder einer Platin-basierten Chemotherapie. Auch Hochdosistherapien sind möglich (Hentrich 2009). Die Behandlung sollte ein onkologisch bewanderter Urologe in Zusammenarbeit mit einem HIV-Spezialisten vornehmen.

Bronchialkarzinome

In der Normalbevölkerung ist das Bronchialkarzinom (BC) bei Männern die häufigste zum Tode führende Krebsart, bei Frauen liegt es, Tendenz steigend, bereits an dritter Stelle. Bei HIV-Patienten scheint das Risiko zuzunehmen. In Frankreich führt das BC inzwischen mit rund 5 % aller Todesursachen deutlich häufiger zum Tode als Kaposi-Sarkome (Bonnet 2009). In einer englischen Kohorte, in der das relative Risiko in der „prä-HAART-Ära“ noch ungefähr auf dem Niveau der Normalbevölkerung lag, stieg das relative Risiko in den letzten Jahren auf den Faktor 8 an (Bower 2003). In anderen Kohorten liegt das relative Risiko recht konstant zwischen 3–10 (Engels 2006, Cadranel 2006, Dal Maso 2009). Das Risiko insgesamt nimmt mit zunehmender Immunschwäche deutlich zu (Guiguet 2009, Reekie 2011). In einer eigenen retrospektiven Kohorte (n=72) waren allerdings die meisten Patienten antiretroviral erfolgreich behandelt, die Viruslast unter der Nachweisgrenze, die CD4-Zellen im Median bei fast 400/ μ l (Hoffmann 2011).

Die Gründe für den Anstieg dürften zum Teil relativ banal sein: Erstens leben HIV-Patienten länger und haben somit mehr Zeit, ein BC zu entwickeln, und zweitens rauchen HIV-Patienten zu viel, in einigen Ambulanzen sind es 60–70 %. Rauchen ist sicherlich einer wesentlichen Risikofaktoren (Hoffmann 2011, Clifford 2012) für die Entwicklung eines BC. Man sollte sich also durchaus auch über das Rauchen unterhalten: Time to quit – Möglichkeiten zur Entwöhnung gibt es genug (Niaura 2000). Allerdings scheint es auch noch andere Faktoren zu geben, die neben Alter und Nikotin zum erhöhten Risiko beitragen (Kirk 2007, Chaturvedi 2007). Dafür spricht auch, dass mit den Adenokarzinomen vor allem jener Subtyp erhöht ist, der von allen BC-Subtypen am wenigsten mit erhöhtem Nikotinkonsum assoziiert ist (Tirelli 2000, Cadranel 2006). Da oft kein schwerer Immundefekt vorliegt, werden auch andere Faktoren postuliert, darunter spezifische Infektionen in der Lunge und eine dadurch bedingte Narbenbildung, aber auch erhöhte Level proinflammatorischer Zytokine in der Lunge oder erniedrigte Glutathion-Level, wie sie bei HIV-Infektion zu finden sind. Diese Faktoren könnten die durch Rauchen entstandenen Schäden begünstigen bzw. verschlimmern. HIV-Patienten scheinen insgesamt gegenüber Karzinogenen empfindlicher zu sein (Engels 2006, Kirk 2007, Chaturvedi 2007). In der US-Veteranen-Kohorte blieb für HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko bestehen, auch nachdem für Rauchen, Alter, ethnische Herkunft und COPD adjustiert wurde (Sigel 2012). Veranlagung spielt ebenfalls eine Rolle. Wenn die Eltern schon erkrankten, ist das Risiko besonders hoch (Engsing 2011).

Diagnostisch-therapeutisch gilt wie bei HIV-negativen Patienten, dass nur jene eine Chance haben, deren BC früh erkannt wird. Die Symptome sind unspezifisch, und

wenn sie auffallen, ist es meist zu spät. Bei HIV-Patienten wird die Diagnose selten rechtzeitig gestellt. In unserer eigenen Kohorte von 72 Fällen aus den Jahren 2000–2010 waren nur 34 % in den potentiell noch operablen Stadien I-IIIa (Hoffmann 2011). Patienten in früheren Tumor-Stadien sollten möglichst in kurativer Intention operiert werden, Chemotherapien gewähren dagegen nur einen kurzen Aufschub um einige Monate. Die mediane Überlebenszeit lagen in früheren Kohorten bei 4–8 Monaten (Tirelli 2000, Spano 2004, Powles 2003, Cadranel 2006, Lavolé 2006+2009), in unserer eigenen Auswertung 12 Monate – die Höhe der CD4-Zellen und limitierte Stadien waren dabei wesentliche Einflussfaktoren (Hoffmann 2011). Vor allem in frühen Stadien ist auch ein Langzeit-Überleben möglich.

Sofern eine Chemotherapie indiziert ist, sollte bei einem HIV-Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) in sonst gutem Zustand eine Standard-Therapie aus Cis- oder Carboplatin plus entweder einem Taxan (Paclitaxel), Gemcitabine oder Navelbine begonnen werden. Diese Kombinationen erzielen bei HIV-negativen Patienten ähnliche Ansprechraten. Bei HIV-Patienten gibt es kaum Therapie-Studien. Carboplatin/Gemcitabine scheinen ganz gut vertragen zu werden (Bridges 2008). In zweiter Linie kommen auch Pemetrexed oder Erlotinib, ein Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinase in Betracht. HIV-Behandler sollten versuchen, den angesichts der begleitenden HIV-Infektion mitunter nihilistisch gestimmten Onkologen davon zu überzeugen, dass HIV in diesem Fall das geringste Problem ist. HIV ist für kein Medikament eine Kontraindikation. In Zeiten, in denen auch autologe Stammzelltransplantationen (bei AIDS-NHL) kein prinzipielles Problem mehr darstellen, sollte sich die Behandlung an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren. Bei schlechtem Allgemeinzustand kann eine gut verträgliche Kombination aus Gemcitabine und Navelbine versucht werden, die zumindest bei einigen Patienten für kurze Zeit die Progression aufhält.

Literatur

- Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol* 2012, 23:141-7.
- Alfa-Wali M, Tait D, Allen-Mersh T, et al. Colorectal cancer in HIV positive individuals: the immunological effects of treatment. *Eur J Cancer* 2011, 47:2403-7.
- Anderson JS, Hoy J, Hillman R, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to determine the safety, tolerability, and immunogenicity of an HPV-16 therapeutic vaccine in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. *J AIDS* 2009, 52:371-81.
- Berry M, Jay N, Cranston R, et al. Progression of high-grade anal intraepithelial neoplasia to invasive anal cancer among HIV+ men who have sex with men. Abstract 867, 16th CROI 2009, Montréal.
- Bini EJ, Green B, Poles MA. Screening colonoscopy for the detection of neoplastic lesions in asymptomatic HIV-infected subjects. *Gut* 2009, 58:1129-34.
- Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gerard L, Lemann M, Maylin C. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of HAART. *Dis Colon Rectum* 2005, 48:1176-81.
- Boesecke C, Kasapovic A, Wasmuth JC, et al. High Rates of Endoscopic Findings and Histologic Abnormalities in Routine Colonoscopy of HIV Patients: German HIV Cohort. Abstract 890, 19th CROI 2012, Seattle.
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009, 48:633-9.
- Bower M, Powles T, Nelson M, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003, 17:371-5.
- Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, et al. HIV-associated anal cancer: has HAART reduced the incidence or improved the outcome? *J AIDS* 2004, 37:1563-5.
- Bridges BB, Thomas L, Hausner PF, et al. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin followed by paclitaxel in patients with performance status=2,3 or other significant co-morbidity (HIV infection or s/p organ transplantation) in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 61:61-6
- Cadranel J, Garfield D, Lavole A, Wislez M, Milleron B, Mayaud C. Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax* 2006;61:1000-8.
- Chapman C, Abouafia DM, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus-associated adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic findings and outcome. *Clin Colorectal Cancer* 2009, 8:215-9.
- Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21:207-13.

- Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. HIV-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008; 26:474-9.
- Clifford GM, Lise M, Franceschi S, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *Br J Cancer* 2012, 106:447-52.
- D:A:D Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010, 24:1537-48.
- Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 2009, 100:840-7.
- Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2005, 32:314-20.
- Engels EA, Brock MV, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006, 24:1383-8.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20:1645-54.
- Engsig FN, Kronborg G, Larsen CS, et al. Lung cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study. *BMC Cancer* 2011, 11:272.
- Fizazi K, Amato RJ, Beuzebec P, et al. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2001, 92:1460-7.
- Fox P, Stebbing J, Portsmouth S, et al. Lack of response of anal intra-epithelial neoplasia to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003, 17:279-80.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001, 285:1736-45.
- Gaughan EM, Dezube BJ, Bower M, et al. HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management. *BMC Urol* 2009, 9:10.
- Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, McGlynn KA, Engels EA. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1266-9.
- Gonzalez-Ruiz C, Heartfield W, Briggs B, et al. Anorectal pathology in HIV/AIDS-infected patients has not been impacted by highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2004, 47:1483-6.
- Hakimian R, Fang H, Thomas L, Edelman MJ. Lung cancer in HIV-infected patients in the era of HAART. *J Thorac Oncol* 2007;2:268-72.
- Hall JR, Short SC. Management of glioblastoma multiforme in HIV patients: a case series and review of published studies. *Clin Oncol* 2009, 21:591-7.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006, 367:1247-55.
- Hentrich M, Schiel X, Niedermeier A, et al. Successful salvage high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in HIV-related germ-cell tumor. *Ann Oncol* 2009, 20:1900-1.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Clinical characteristics and outcome of HIV+ patients with invasive anal cancer. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Mortality remains high in HIV-associated lung cancer. Abstract 868, 18th CROI 2011, Boston.
- Hou JY, Smotkin D, Grossberg R, et al. High Prevalence of High Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-infected Women Screened for Anal Cancer. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]
- Kirk GD, Merlo C, O Driscoll P, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103-10.
- Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52:603-8.
- Latif N, Rana F, Guthrie T. Breast cancer and HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: two case reports and review of the literature. *Breast J* 2011, 17:87-92.
- Lavolé A, Chouaid C, Baudrin L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Jan 8. [Epub ahead of print]
- Lavole A, Wislez M, Antoine M, et al. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer* 2006, 51:1-11.
- Lewden C, May T, Rosenthal T, et al. Causes of death among HIV-infected adults in France in 2005 and evolution since 2000. Abstract 976, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, et al. Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. *Am J Public Health* 2010, 100:1896-903.
- Melbye M, Cote TR, Kessler L, et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 1994, 343:636-9.
- Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-53.
- Morlat P, Roussillon C, Hénard S, et al. Evolution of the Causes of Death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: Results of the French National Survey „ANRS EN20 Mortalité 2010“. Abstract 1130, 19th CROI 2012, Seattle.
- Niaura R, Shadel WG, Morrow K, et al. HIV infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 808-12.

- Nunez M, Kikuchi L, Barreiro P, et al. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV/HCV-co-infected patients: impact on staging, therapy, and survival. Abstract 685, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011, 365:1576-85.
- Palefsky JM, Holly EA, Efrirdc JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005;19:1407-14.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *JAIDS* 1998, 17:320-326.
- Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009, 21:433-8.
- Pantanowitz L, Bohac G, Cooley TP, Abouafia D, Dezube BJ. Human immunodeficiency virus-associated prostate cancer: clinicopathological findings and outcome in a multi-institutional study. *BJU Int* 2008, 101:1519-23.
- Piketky C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003, 138:453-9.
- Piketky C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22:1203-11.
- Powles T, Bower M, Daugaard G, et al. Multicenter study of HIV-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003, 21:1922-7.
- Powles T, Bower M, Shamash J, et al. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study. *Br J Cancer* 2004, 90:1526-30.
- Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer* 2003, 89:457-9.
- Reekie J, Kosa C, Engsig F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010, 116:5306-15.
- Reinhold JP, Moon M, Tenner CT, Poles MA, Bini EJ. Colorectal cancer screening in HIV-infected patients 50 years of age and older: missed opportunities for prevention. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1805-12.
- Richel O, De Vries H, van Noesel C, et al. Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ MSM: A Triple-arm Randomized Clinical Trial of Imiquimod, Topical 5-Fluorouracil, and Electrocautery. Abstract 135LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011, 12:905-12.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010, 153:452-60.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Apr 11. [Epub ahead of print]
- Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012 Feb 29. [Epub ahead of print]
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012, 54:1026-34.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21:1957-63.
- Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011, 117:1089-96.
- Spano JP, Massiani MA, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV Infection and review of the literature. *Med Oncol* 2004, 21:109-15.
- Stebbing J, Krown SE, Bower M, et al. Primary esophageal carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2010, 170:203-7.
- Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J AIDS* 2008;47:56-61.
- Tirelli U, Spina M, Sandri S, et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *Cancer* 2000. 88:563-569.
- Tyerman Z, Abouafia DM. Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies: evolving issues in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012, 14:3-16.
- Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010, 202:1246-53.
- Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, Chiasson MA, Wright TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004, 190:1685-91.
- Worm S. NADM and Immunosuppression: The D:A:D Study. Abstract 130, 19th CROI 2012, Seattle.

TEIL 4

HIV-Medizin praktisch

15. Checkliste: Der neue HIV-Patient

BERNHARD SCHAAF, MARTIN HOWER

Das Erstgespräch

sollte auf mehrere eng zusammenliegende Termine verteilt werden.

Was der Patient nachher wissen sollte

- Wie das Virus krank macht (in groben Zügen)
- Was der Unterschied zwischen HIV-infiziert und AIDS-krank ist
- Die Bedeutung von CD4-Zellen und Viruslast
- Wie man Dritte anstecken kann und wie nicht
- Dass jetzt erst recht zusätzliche Geschlechtskrankheiten vermieden werden sollten, weil sie den Verlauf der HIV-Infektion verschlimmern können
- Dass man sich auch ein zweites Mal mit einem anderen, pathogeneren oder resistenten HIV-Stamm infizieren kann
- Wo die HIV-Therapie ansetzt und wie gut sie sein kann
- Dass gesunde Ernährung und körperliches Training sinnvoll sind
- Dass Rauchen das Risiko für viele Komplikationen erhöht
- Wo man weitere Informationen erhält und welche Selbsthilfegruppen (→ AIDS-Hilfe) und Einrichtungen zur Unterstützung HIV-Infizierter bestehen
- Welche weiteren Untersuchungen weshalb geplant sind

Was der Behandler nachher wissen sollte

Infektion und Risiko

- Wann, wo und warum wurde der HIV-Test durchgeführt? Gab es vorher einen negativen Test? Welche Risiken ist der Patient seither eingegangen?
- Wo war der Patient in letzter Zeit? Das ist wichtig, weil einige für Immundefiziente gefährliche Keime in bestimmten Regionen vorkommen.
- Welche Drogen werden konsumiert? Größere Mengen Alkohol sind insbesondere unter ART lebertoxisch und erschweren die Adhärenz. Kardiovaskuläre Komplikationen sind bei Rauchern häufiger. Kokain kann Herz- und Lungenkrankheiten auslösen oder verschlechtern. Bei unsterilen Injektionen mit Bakteriämien steigt das Abszeß- und Endokarditisrisiko. Drogenkonsum steigert das allgemeine Risikoverhalten und reduziert die Anwendung von Safer Sex-Maßnahmen.
- Familienanamnese? (z.B. Diabetes mellitus, KHK, Krebserkrankungen, Tuberkulose und andere Infektionen)
- Tuberkulosekontakt?

Begleiterkrankungen

- Welche Vorerkrankungen, welche Begleiterkrankungen bestehen?
- Hatte der Patient bereits andere STDs, Pneumonien, Tuberkulose, Zoster, Soor?
- Welche Medikamente werden regelmäßig/gelegentlich eingenommen?
- Sind Allergien oder Unverträglichkeiten bekannt?
- Nutzt der Patient Vorsorgeuntersuchungen und Impfungen? Impfpass ansehen.

Sozial

- Welchen sozialen Hintergrund hat der Patient?
- Gibt es eine Partnerschaft? Ist der HIV-/STD-Status gegenseitig bekannt bzw. gibt es eine Partnertestung? Gibt es Kinder bzw. besteht Kinderwunsch?

- Welcher Arbeit geht er nach? Hat er z.B. Schichtdienst (Efavirenz z.B. schwierig) Welche Verpflichtungen hat er? Was sind seine Prioritäten? Kann die Zuzahlung bei Rezepten geleistet werden? Sind die Befreiungsgrenzen bekannt?
- Bei Migrationshintergrund: Wie ist der Aufenthaltsstatus? Wie der Versicherungsstatus?
- Wie ist der religiöse Hintergrund? Manchmal gibt es z.B. Probleme bei Bekanntwerden der Infektion oder bei der Tabletteneinnahme.
- Wer weiß von seiner Infektion? Wer wird helfen, falls er krank wird? Mit wem spricht er über seine Sorgen? Gibt es infizierte Freunde? Besteht Interesse an Kontakt zur Sozialarbeit oder Selbsthilfegruppen?
- Ist eine psychiatrische/psychotherapeutische Unterstützung nötig?
- Gibt es eine gesetzliche Betreuung oder eine Patientenverfügung?

Das Labor

- Bestätigung der HIV-Infektion in zweiter Blutprobe (Verwechslung?): Kontrolle der Antikörper mit Western-Blot
- Plasma HIV-RNA
- Resistenztest (Genotyp) mit HIV-Subtypbestimmung
- HLA B*5701 (positiv: Cave Abacavir-HSR)
- Tropismus-Testung nur bei spezieller Indikation (Anfang 2012 besteht zur Zeit keine EBM-Abrechnungsziffer, Kostenübernahmeantrag notwendig)
- Großes Blutbild: Bei 30–40 % unbehandelter HIV-Patienten besteht eine Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie. Absolute CD4-Zellzahl, relativer Anteil (CD4 %) und CD4/CD8 Quotient (weniger Fluktuation)
- Elektrolyte, GOT, GPT, gGT, AP, LDH, Lipase, Eiweiß und E-phorese
- Nüchtern-Blutzucker (Cave metabolische Nebenwirkungen unter ART)
- Nüchtern-Lipidprofil als Baseline-Bestimmung (Gesamt-Chol, LDL, HDL, TG)
- Kreatinin, kalkulierte Krea-Clearance und Urinstatus (z.B. Proteinurie bei HIV-assoziierten Nephropathie, Glukosurie /Mikroalbuminurie bei Diabetes mellitus)
- Hepatitis-Serologie: A, B (ggf. D) und C (Koinfektion? Impfkandidaten?)
- Lues Serologie: TPHA-Test, ggf. VDRL, FTA abs IgM (Koinfektion?)
- Gonorrhoe, Chlamydien Screening, ggf. als Anal- / Urethral- u/o Pharynxabstrich (PCR-Abstriche, siehe z.B. Ergebnisse der PARIS Studie des RKI, 2011)
- Toxoplasmose-Serologie: IgG-negativ: Prävention (Kein rohes Fleisch, Hygiene bei Katzenklo). IgG-positiv: medikamentöse Prophylaxe bei < 200 CD4-Zellen/ μ l
- CMV-Serologie: IgG-negativ: Prävention (safer sex), IgG-positiv: bei < 100 CD4-Zellen/ μ l Funduskopie, CMV-PCR oder pp65 Antigen als Aktivitätsmarker
- Kryptokokken Antigen bei neurologischen Symptomen
- Varizellen-, ggf. Masern-, Röteln-IgG Serologie (siehe Impfkapitel)
- Blutkulturen bei akuten Infekten

Die Untersuchungen

- Körperliche Untersuchung (auch Größe/Gewicht: BMI) auch orientierend neurologisch (u. a. mit Vibrationsempfinden und Mini Mental Test)
- Bei fokal neurologischen Defiziten (Paresen, Orientierungsstörungen, Krampfanfälle) dringlich CT/MRT zum Ausschluss z.B. einer Toxoplasmose
- Tuberkulin-Hauttest nach Mendel Mantoux. Die früheren 10 IE entsprechen 2 IE des aktuellen Präparates (2 IE = 0,04 μ g Tuberkulin PPD RT23). Wenn größer 5 mm positiv, evtl. Prophylaxe. TIGRAs (T.SPOT.TB® oder Quanti-FERON-TB Gold IT®) können eine Alternative darstellen; siehe Tuberkulose-Kapitel).

- Röntgen-Thorax: Kontrovers, sinnvoll wohl nur bei positivem Tuberkulin-Hauttest oder Hinweis für Erkrankungen der Thoraxorgane
- Sonografie Abdomen: unschädlich, aussagekräftig als Baseline-Befund (Splenomegalie? Lymphome? Leber-/Nierenbefund?)
- EKG, Lungenfunktionstest: Einfache Tests zum Ausschluss kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen, n-BNP Bestimmung bei kardialen Erkrankungen, Berechnung des kardiovaskulären Risikoscores
- Bei Frauen PAP-Abstrich: bei Erstdiagnose und jedes Jahr (erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko)
- Bei homosexuell aktiven Männern wird von einigen Experten ein analer PAP-Abstrich alle 1–3 Jahre empfohlen (erhöhtes Risiko für Analkarzinome, wird bisher nicht von der Kasse bezahlt)
- Insbesondere bei < 100 CD4-Zellen/ μl Funduskopie (ophthalmologisches Konsil) zum Ausschluss aktiver CMV-Retinitis oder Narben. Auch bei gutem Immunstatus sinnvoll (Foto-Dokumentation als Baseline)
- Evtl. Ernährungsberatung, bzw. Malnutrition behandeln
- Bei Risikofaktoren für Osteoporose (25 OH-)Vitamin D und ggf. Knochendichtemessung
- Impfungen überprüfen (siehe Impfkapitel)
- Prüfen der Notwendigkeit von OI-Prophylaxen
- Prüfen der Indikation einer antiretroviralen Therapie

Das Ergebnis

- Überblick über den Patienten zur Beurteilung der Dringlichkeit der Therapie akuter opportunistischer Infektionen oder Begleiterkrankungen
- Entwicklung einer Strategie zur antiretroviralen Therapie mit Kurz- und Langzeitaspekten

16. Symptomorientierte Medizin

STEFAN MAUSS

Dieses Kapitel soll stichwortartige Hinweise zur Differentialdiagnose häufiger Symptome HIV-infizierter Patienten geben. Oft hilft der Immunstatus bei der Differentialdiagnose. Die Ursachen, die überwiegend bei reduziertem zellulären Immunstatus (CD4-Zellen meist unter 200/ μ l, oft auch hohe HIV-RNA) vorkommen, sind gesondert aufgeführt. Es gilt: Je schlechter CD4-Zellen und Viruslast, desto breiter und exotischer das Spektrum und desto intensiver sollte die Diagnostik sein.

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Anale Beschwerden	<p>Basisdiagnostik:</p> <p>Anamnese : Schmerzen, Ausfluss (eitrig, blutig, farblos), Fremdkörpergefühl, Juckreiz Digitale Untersuchung (cave: nicht thrombosierte Hämorrhoiden sind nicht zu tasten) Proktoskopie (ggf. mit Abstrich – Gonokokken [labil, rascher Transport!] + Chlamydien [PCR, für Kultur spezielles Medium, ggfs. Typisierung] nicht vergessen!), ggfs. Biopsie</p> <p>Erweiterte Diagnostik:</p> <p>Lues-Serologie, Serologie auf Chlamydia trachomatis Anale Sonographie (ggfs. Endosonographie) CT des Beckens (Lymphknoten, Wandverdickung des Rektums, Abszess) Fisteldarstellung mit Gastrografin Analabstrich für Cytologie (cave: Spezifität und Sensitivität eingeschränkt)</p>	<p>Gonorrhoe (eitrig) Granuloma venerum (Chlamydia trachomatis, bei chronischem Verlauf lokal destruierend!) Analfissur Hämorrhoidalleiden (cave: Alibidiagnose!) Enterobiasis (v. a. Juckreiz im Vordergrund) Anale Psoriasis (Glutaealfalte mitbetroffen) Luetischer Primäraffekt (schmerzfrei) Herpes analis Condylomata acuminata Analkarzinom (im Anfangsstadium oft als Fistel oder harte Mariske imponierend) Unspezifisches Analekzem Analdermatomykose Analfistel Analabszess (lokaler Druck und Spontanschmerz) Colitis ulcerosa (Proktocolitis) M. Crohn (ggfs. Fisteln) Mechanische Verletzungen (atypische Einrisse, wenn frisch keine Umgebungsentzündung, durch z. B. Dildo, Fisten)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: CMV-Ulzera, nekrotisierender Herpes analis</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Anämie	<p>Basisdiagnostik: Körperliche Untersuchung/Anamnese: Lymphknotenstatus, Milzgröße, Alkohol?, gynäkologische Anamnese, Magen- Darm-OPs? (Resektion des terminalen Ileums, Gastrektomie) Herkunft (Thalassämie im Mittelmeerraum, Sichelzellenanämie in Afrika) Menstruation (Intensität, Frequenz) Medikamente, Ernährung Blutbild (MCV, MCH! – cave NRTI-assoziierte Makrozytose!) GOT, GPT, LDH, Bili, AP, Krea, HN, CRP, BSG und: Serumeisen, Ferritin, Retikulozyten, Haptoglobin, Vitamin B 12, Folsäure, Hämocult</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Sonografie, ÖGD (Blutung, atrophische Gastritis), Koloskopie Coombs-Test, Hämoglobinelektrophorese Knochenmarkaspiration/Stanze</p>	<p>Medikamentös (z. B. AZT, Pyrimethamin, Isoniazid, Ganciclovir, Ribavirin, Boceprevir, Telaprevir) Gastrointestinale und gynäkolo- gische Blutung (Fe ↓, Ferritin ↓) Infekt- und Tumoranämie (Fe ↓, Ferritin ↑) Morbus Castleman Mangel-, Fehlernährung</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Infektanämie bei chronischen Infekten (Fe ↓, Ferritin ↑) Malabsorption Knochenmarkinfiltration (z. B. NHL, MAC, Leishmaniose)</p>
Depression	<p>Exploratives Gespräch mit Klärung der Vorgeschichte Medikamentenanamnese Drogenanamnese Labor: TSH, fT3, fT4</p>	<p>Reaktive oder endogene Depression Hypothyreose Medikamentös (z. B. Cortison, Efavirenz, Interferon)</p>
Durchfall	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Dauer, Fieber, Frequenz, Abhängigkeit von Nahrung, Tageszeiten, Auslandsaufenthalt, Medikamente) Stuhl auf Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, E. coli (enterotoxisch), Cl. difficile-Toxin (instabil!, Untersuchung am gleichen Tag), Lamblien, Amöben, Kryptosporidien, Mikrosporidien, Candida, Wurmeier, ggf. Adeno-, Noro- und Rotaviren (ggf. Stuhluntersuchung über mehrere Tage, da Parasiten Generationszyklen durchlaufen) CRP, Differentialblutbild (Leukozytose, Eosinophilie)</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Koloskopie, Gastroskopie mit duodener Biopsie (Sprue, MAC) und Duodenalsaft (Lamblien) H2-Atemtest (Lactose, Fructose, Sorbit, ggf. Glukose zum Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms)</p>	<p>Infektiöse Gastroenteritis (s. Erregerdiagnostik) Medikamentös (alle Pls, aber auch NRTIs, Tenofovir, Antibiotika [pseudomembranöse Colitis!], orales Ganciclovir) HIV-assoziierte Diarrhoe (keine oder unwirksame ART) Laktoseintoleranz (>90% bei Schwarzafrkanern, 10–15% in Mitteleuropa) Intestinale Fehlbesiedlung (meist postoperativ) Chronisch entzündliche Darm- erkrankung Chologene Diarrhoe (v.a. postprandial) Funktionelle Diarrhoe (nicht nachts)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Krypto-/Mikrosporidien, MAC, CMV, disseminierte intestinale Kaposi Sarkome</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Dysphagie	<p>Basisdiagnostik: Orale Inspektion (Soor?) Anamnese (Refluxbeschwerden, Medikamente, Alkohol?) Evtl. kurzzeitig probatorische Therapie (systemisches Antimykotikum oder Protonenpumpeninhibitor)</p> <p>Erweiterte Diagnostik: ÖGD (mit Biopsie), evtl. Ösophagus-Bariumbreischluck oder Gastrografin-darstellung (bei V. a. Fistel oder Divertikeln) Ösophagusmanometrie (Amotiler oder hyperkontraktiler Ösophagus)</p>	<p>Refluxösophagitis Eosinophile Ösophagitis Ösophaguskarzinom Hyperkontraktiler Ösophagus Achalasie Ösophagusdivertikel Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom) Kompression von außen (Struma, Lymphknoten) Medikamentös-toxische Ösophagitis (z. B. Tetracycline, Eisenpräparate, Biphosphonate)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Soor-Ösophagitis CMV/HSV-Ösophagitis</p>
Dyspnoe	<p>Basisdiagnostik: Körperliche Untersuchung (Zyanose, Blässe, Auskultation der Lunge, Puls) Blutbild, Röntgen-Thorax, EKG (Infarktzeichen, absolute Arrhythmie, höhergradige Rhythmusstörungen, S_1Q_{III} bei Rechtsherzbelastung durch Lungenembolie), RR-Messung (hypertensive Entgleisung)</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Blutgasanalyse (pO_2, SO_2, Säurebasenstatus) Lungenfunktion (FEV_1, ggf. Bodyplethysmografie [Obstruktion, Emphysem]) CT-Thorax Laktat (ggf. indirekt über Blutgasanalyse) Lungenszintigrafie, Dopplersonografie der tiefen Beinvenen, ggf. Phlebografie</p>	<p>Anämie (s. oben) Bakterielle Pneumonie Kardiale Stauung Azidose mit kompensatorischer Hyperventilation (Laktat, Bikarbonatverlust durch Diarrhoe) Pulmonale Embolie bei tiefer Beinvenenthrombose Asthma bronchiale Lungenemphysem</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Pneumocystis-Pneumonie, Histoplasmose, CMV-Pneumonie, pulmonales KS</p>
Exanthem	<p>Basisdiagnostik: Anamnese: Medikamente, Nahrungsmittel, Alltagsexposition (Beruf, Haushalt) Lokalisation (photoallergische Reaktion, Nickel, besondere Belastungen) HIV-Status (CD4, HIV-RNA), IgE Lues-Serologie</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Scabies-Diagnostik Allergentestung Hautbiopsie</p>	<p>Allergische oder toxische Reaktion (z. B. NNRTIs, ABC, APV, Antibiotika – Cotrim! Telaprevir), Nahrungsmittel oder andere Allergene Psoriasis Exsikkationsexanthem Scabies Lues II (nicht juckend!) Eosinophile Follikulitis „Akute HIV-Infektion“ (auch während ART-Pausen!)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: HIV-assoziierte Dermatose</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Fieber	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Organsymptomatik), Blutbild, CRP, klinische Chemie, gezielte Diagnostik nach führender Organsymptomatik (Rö-Thorax, Sputum/Stuhl auf Erreger, Antikörperserologien etc.) Ausschluss Malaria bei entsprechender Anamnese</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Bei unklarem Fieber: Blutkulturen auf bakterielle Erreger, Pilze und Mykobakterien, Lues-Serologie, EBV-Serologie, ggf. auch Knochenmarkpunktion mit Histologie und Erregerdiagnostik, Lymphomsuche</p> <p>Bei entsprechender Herkunft und fehlender anderweitiger Erklärung Gentest auf familiäres Mittelmeerfieber (MEFV-Gen)</p>	<p>Akute bakterielle oder virale Infektionen Hypersensitivitätsreaktion (Abacavir!), Drug fever (z. B. Cotrimoxazol) Herxheimer-Reaktion zu Beginn einer Lues-therapie Tuberkulose B-Symptomatik bei malignen Erkrankungen (v.a. NHL, M. Hodgkin, M. Castleman) Mittelmeerfieber</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Opportunistische Infektionen Mykobakteriosen Immunkonstitutionsphänomen nach ART-Beginn Kryptokokkose, Leishmaniose</p>
Geschmacksveränderung	<p>Orale Inspektion Serumeisen, Ferritin, Vitamin B12 im Serum Alkohol? Medikamente?</p>	<p>Soorostomatitis Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom) Vitamin B12 Mangel (Hunter-Glossitis) Medikamentös (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Boceprevir)</p>
Gewichtsverlust	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Durchfall, Dysphagie, Erbrechen, Fieber, Ernährung – Diät? Fehlernährung? Medikamente) Inspektion (Lipoatrophie der Extremitäten und gluteal, generalisiertes Wasting) HIV-Status (CD4-Zellen, HIV-RNA) TSH</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Body-Impedanz-Analyse (BIA) Röntgen-Thorax, Abdomensonografie Ausschluss Malabsorption (Xylosetest, ÖGD, Koloskopie) Malignomsuche (Röntgen-Thorax, Abdomensonografie, Hämo occult, ggf. CT-Thorax, -Abdomen, ÖGD, Koloskopie, Knochenmarkpunktion) Cave: Abgrenzung von atrophischer Lipodystrophie</p>	<p>Hyperthyreose Interferon-Nebenwirkung Lipoatrophie B-Symptomatik bei Malignomen (v.a. NHL, M. Hodgkin)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Unkontrollierte HIV-Infektion (Wasting-Syndrom) Konsumierende Erkrankung (chronische Infektion wie TB, MAC oder Malignome) Intestinale Malabsorption (z. B. intestinale MAC-Infektion, Amyloidose)</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Husten	<p>Anamnese (akut/chronisch?, produktiv/unproduktiv?, belastungsabhängig?, Dyspnoe, Fieber, jahreszeitlich oder situativ?, Nikotinkonsum, Beruf, Medikamente)</p> <p>Auskultation pulmonal und kardial</p> <p>Röntgen-Thorax</p> <p>Blutbild, CRP, LDH, evtl. IgE</p> <p>Sputum auf Erreger (Bakterien, Mykobakterien, Pilze)</p> <p>Erweiterte Diagnostik: CT-Thorax, ev. Bronchoskopie, Lungenfunktion (FEV₁)</p>	<p>Akute oder chronische Bronchitis (bakteriell, viral, toxisch, allergisch)</p> <p>Allergische Reaktion (Pollen, berufliche/private Exposition)</p> <p>Medikamentös (ACE-Hemmer)</p> <p>Kardiale Stauung, Erguss</p> <p>Bronchialkarzinom</p> <p>Refluxerkrankung</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Interstitielle (bakteriell, Pneumocystis-Pneumonie!, selten viral oder mykotisch) oder alveoläre Pneumonie (fast immer bakteriell)</p>
Ikterus	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Medikamente, ART, Virusexposition, Begleitsymptome [Kolikien, Schmerzen, Arthralgien, Fieber])</p> <p>Abdomensonografie</p> <p>Bilirubin (direkt, indirekt), GPT, GOT, γGT, AP, LDH, Blutbild</p> <p>Hepatitis A-, B-, C-Serologie</p> <p>Lues-Serologie</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Haptoglobin, Retikulozyten</p> <p>CT-, MRT-Abdomen, ERCP, MR-Cholangiografie</p>	<p><i>Intrahepatische Cholestase:</i> Akute virale Hepatitis, direktes und indirektes Bilirubin erhöht</p> <p>Toxische Hepatitis, direktes und indirektes Bilirubin erhöht (Nevirapin, Abacavir, Tipranavir, Tuberkulostatika – sofort absetzen)</p> <p>Medikamentös induzierte Exkretionsstörung des Bilirubins, indirektes Bilirubin erhöht (Atazanavir, Indinavir)</p> <p>M. Meulengracht/Gilbert, indirektes Bilirubin erhöht, Gesamtbilirubin <3 mg/dl (Gentest möglich)</p> <p>Lues II</p> <p>Fortgeschrittene Leberzirrhose (direktes und indirektes Bilirubin erhöht)</p> <p><i>Extrahepatische Cholestase:</i> Cholangiolithiasis (Kolik!) (direktes Bilirubin erhöht)</p> <p>Malignom (oft schmerzfrei!) (direktes Bilirubin erhöht)</p> <p>Lymphadenopathie (v. a. MAC, NHL, M. Hodgkin) (direktes Bilirubin erhöht), PSC, PBC, Hämolyse (indirektes Bilirubin erhöht, Haptoglobin niedrig) (medikamentös, PNH, infektassoziiert, Hämoglobinopathien, Glc-6-P-Dehydrogenase-Mangel)</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Kopfschmerz	<p>Basisdiagnostik: Anamnese: Lokalisation und Häufigkeit, Schmerzcharakteristik, Begleitsymptome (Aura bei Migräne, einseitige Konjunktivitis bei Bing-Horton), Medikamente (Nitro-Präparate, AZT, Viagra®), Drogen, Nikotin, Alkohol. Neurologische Untersuchung (Meningismus, motorische oder sensible Ausfälle, Pupillenreaktion) RR-Messung (hypertensive Entgleisung)</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Röntgen der Nasennebenhöhlen Kraniales CT/MRT, Liquorpunktion</p>	<p>Spannungskopfschmerz Migräne (Seitenlokalisation) Migraine accompagné (mit Begleitsymptomen) Bing-Horton Kopfschmerz Arterielle Hypertonie Akute, chronische Sinusitis Entzugssymptomatik</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Zerebrale Toxoplasmose Meningitis (bakteriell, Kryptokokkose, NHL, TBC)</p>
Krampfanfall	<p>Anamnese (DD: Synkope) Alkohol- und Drogenanamnese (Entzug?) Körperliche Untersuchung (Meningismus, Pupillenweite, Blutdruck, Wortfindung, Sprachverständnis, neurologische Ausfälle) Schwangerschaft? Craniales CT- oder MRT mit Kontrastmittel, EEG (mit Provokationstest)</p>	<p>Alkohol-, Benzodiazepin-, Heroinentzug Schlafentzug Zerebrale Einblutung oder Ischämie Hypertensive Krise Gestose/Eklampsie Hirntumor</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Toxoplasmose, zerebrales NHL, PML Meningitis (bakteriell, Kryptokokkose, TBC)</p>
Lymphadenopathie	<p>Basisdiagnostik: Klinische Untersuchung (Konsistenz, Verschieblichkeit, Druckdolenz, Lokalisation) Anamnese (Wachstumsgeschwindigkeit, Ausbreitung, B-Symptomatik, ART-Pause) HIV-Status (CD4, HIV-RNA) CMV-, EBV-, Toxo-, Lues-Serologie Tuberkulin-Test Immunglobuline quantitativ, Eiweißelektrophorese Sonografie (Lymphknoten, Abdomen)</p> <p>Erweiterte Diagnostik: CT- oder MRT-Thorax und Abdomen Lymphknotenbiopsie oder -exzision</p>	<p>HIV-Lymphadenopathie Lymphknoten-TBC Infektiöse Mononukleose Akute CMV-Infektion Lues II (inguinal: andere STD) Morbus Castleman Karzinometastase Non-Hodgkin-Lymphom Morbus Hodgkin Kaposi-Sarkom DD: HIV-assoziierte Sialadenopathie der Glandulae submandibulares oder maxillares</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Atypische Mykobakteriose NHL/MH</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Nachtschweiß	Basisdiagnostik: Anamnese (Dauer, febril, Gewichtsverlust, antiretrovirale Therapie) Alkohol- und Drogenanamnese (Entzug?) Hinweise auf Infekt? Untersuchung der Lymphknoten Blutbild, CRP, klinische Chemie Röntgenthorax, Abdomensonografie	B-Symptomatik (v. a. NHL, M. Hodgkin, M. Castleman) Lues II Retrovirales Syndrom bei ART-Pause Tuberkulose Malaria Entzugssymptomatik
	Erweiterte Diagnostik: CT- oder MRT-Thorax und Abdomen Lymphknotenbiopsie oder -exzision	Niedrige CD4-Zellen: Nicht kontrollierte HIV-Infektion, diverse Ols
Ödeme	Basisdiagnostik: Anamnese (Verteilung, Zeitpunkt des Auftretens) Klinische Untersuchung (Varikosis, Verteilung der Ödeme, Aszites?), RR-Messung BB, GOT, GPT, γ -GT, Alb, Krea, HN, TSH, Urin-Sticks (Proteinurie?) Medikamentenanamnese	Leber/Niereninsuffizienz Allergien Herzinsuffizienz Hypothyreose Medikamente (Steroide, Glitazone, Wachstumshormon) Lymphödem Quincke-Ödem Nephrotisches Syndrom
	Erweiterte Diagnostik: Abdomen-Sono, Echokardiographie Röntgen-Thorax, Urin auf Eiweiß (quantitativ) oder Protein/Kreatinin-Ratio im Urin, DISC-Elektrophorese im Urin bei Proteinurie Ggf. Leberpunktion, Nierenpunktion, Koloskopie Bei einseitigen Ödemen Duplexsonografie, ggf. Phlebografie (tiefe Beinvenenthrombose, Thrombose der V. axillaris oder subclavia)	Tiefe Bein-, Armvenenthrombose Morbus Castleman Amlodipin, Corticosteroide Niedrige CD4-Zellen: Enteraler Eiweißverlust (z. B. KS, chronische Colitis, MAC) Katabolismus bei Wasting-Syndrom
Parästhesien	Basisdiagnostik: Anamnese (Verteilung, Charakteristik, Zeitpunkt, Medikamente, Alkohol) Neurologische Untersuchung (Vibration, Berührung, Temperatur, grobe Kraft) Vitamin B12-Spiegel (atrophische Gastritis, Ileumresektion, Gastrektomie) Nüchternblutglukose, HbA1c Lues-Serologie	Medikamentös induzierte Polyneuropathie (v. a. DDC, DDI, D4T, Isoniazid ohne Vitamin B6) Alkoholische Polyneuropathie Diabetische Polyneuropathie Tabes dorsalis Vitamin B12-Mangel Rückenmarks- oder radikuläre Kompression (Bandscheibenprolaps, Abszedierung, Neurinom, Schwannom)
	Erweiterte Diagnostik: CT oder MRT des jeweiligen Abschnitts der Wirbelsäule (Wurzel-, Myelonkompression durch Malignom, Bandscheibenprolaps, Osteochondrose, Abszess) Nervenleitgeschwindigkeitsbestimmung Nervenbiopsie Ggf. Liquorpunktion	Niedrige CD4-Zellen: HIV-assoziierte Polyneuropathie CMV-Myelitis

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Sehstörungen	<p>Anamnese (Qualität, Dauer, passager oder persistierend?, Medikamente) Orientierende Untersuchung (ein Auge betroffen?), Gesichtsfeld (homonym oder heteronym) Immer zügig Funduskopie! Perimetrie, Augendruckmessung Ggf. kraniales CT oder MRT (N. opticus, occipitale Hirnrinde)</p>	<p>Glaukom, multiple Sklerose Ethambutol Lues (Gummen?, Retinitis) Hirninfarkte durch Kokain Hirnblutung oder -ischämie Migraine accompagné Hypophysenadenom Diabetische Retinopathie Netzhautablösungen Katarakt (Alter, Steroide)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: CMV-Retinitis Toxoplasmose-Retinitis oder zerebrale Toxoplasmose PML, Kryptokokkenmeningitis, HIV-Enzephalopathie, andere virale Infektionen (HSV, VZV) Zerebrales Lymphom</p>
Thoraxschmerz	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Luftnot, Angstgefühl, Dysphagie, Refluxbeschwerden, bei Belastung oder in Ruhe) Blutdruckmessung, EKG in Ruhe Bei V. a. kardiales Ereignis zusätzlich CK, LDH, Troponin-T Bei V.a. Lungenembolie: D-Dimere, Lungenzintigrafie</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Röntgen-Thorax Belastungs-EKG, Herzkatheter ÖGD CT-Thorax</p>	<p>Angina pectoris Myokardinfarkt Hypertensive Entgleisung Refluxösophagitis Lungenembolie</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Soorösophagitis Herpesösophagitis CMV-Ösophagitis</p>
Thrombopenie	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (ART?, Befunde vor HIV-Infektion, akute Infektsymptomatik, Herzklappe, Gefäßprothese) Abdomensonografie (Milz, Leber) Medikamentenanamnese Kontrolle in Citratplasma zum Ausschluss eines Laborartefaktes</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Knochenmarkspunktion</p>	<p>Immuntrombozytopenie Leberzirrhose Passagere Thrombopenie im Rahmen eines akuten Infektes Medikamentös, z. B. Chemotherapie, Interferon, Heparin (HIT!) Endoprothesen (Herzklappe?, Gefäßprothese?)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: HIV-assoziierte Thrombopenie Knochenmarkinfiltration (z. B. NHL, MAC, Leishmaniose)</p>

17. Impfungen bei HIV-Patienten

THOMAS WEITZEL

Morbidität und Mortalität vieler impfpräventabler Infektionen sind bei HIV-Patienten erhöht. Allerdings besteht auch ein erhöhtes Risiko für Impf-Nebenwirkungen und -versagen. Indikation und Zeitpunkt von Impfungen sind daher individuell festzulegen. Je besser der Immunstatus, umso besser die Impfantwort – Impfindikationen sollten deshalb rasch nach der HIV-Diagnose überprüft werden (siehe Kapitel *Checkliste neuer Patient*). Bei fortgeschrittenem Immundefekt sind Impfungen oft nicht erfolgreich oder gar kontraindiziert. Es sollte dann der Impfschutz von Kontaktpersonen komplettiert, über Expositionsmöglichkeiten aufgeklärt und evtl. passiv immunisiert werden. Nach Anstieg der CD4-Zellen unter ART sollten Impfungen ggf. wiederholt werden. Wie aktuelle Daten zeigen, werden viele HIV-Patienten unzureichend geimpft (Molton 2010, Mohseni-Sadar 2010).

Abschätzung der Schutzwirkung

Je schlechter der Immunstatus ist, desto geringer ist die zu erwartende Schutzwirkung. Als Daumenregel galt daher bisher, das unter 300 CD4-Zellen/ μ l die Impfantwort reduziert und unter 100/ μ l gar kein Impferfolg zu erwarten ist (Rousseau 1999). Neuere Daten stellen dies in Frage, da bei manchen Impfungen (z.B. Influenza) bei effizienter Virussuppression CD4-unabhängig Impferfolge beobachtet wurden (Evison 2009, Hatakeyama 2011). Dennoch wird bei einem CD4-Anstieg auf $>200/\mu$ l eine Wiederholung von Impfungen empfohlen. Um den Nutzen von Impfungen einzuschätzen, sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden:

Bisheriger Schutz	Infektionsrisiko
<ul style="list-style-type: none"> • Durchgemachte Infektionen • Frühere Impfungen (Cave schlechtere Impfantwort bei schlechtem Immunstatus, ggf. Titerkontrollen)	<ul style="list-style-type: none"> • Sexuelle Risiken • Berufliche Risiken • Kontakte zu Erkrankten • Kontakte zu Kindern • Reisen

Abschätzung des Impfrisikos

Nach Impfungen steigt die Viruslast häufig vorübergehend an, als Ausdruck einer Stimulation des zellulären Immunsystems. Der Peak liegt bei 1–3 Wochen, weshalb in den ersten vier Wochen nach Impfungen keine Routine-Viruslast bestimmt werden sollte. Klinisch und immunologisch scheinen die Virämien nicht bedeutsam zu sein. Allerdings traten bei 2 von 34 Patienten nach Influenza-Impfung Mutationen im RT- oder Protease-Gen auf (Kolber 2002). In der Schwangerschaft können Viruslasterhöhungen (theoretisch) das Transmissionsrisiko erhöhen.

Im Gegensatz zu Totimpfstoffen besteht bei Lebendimpfstoffen ein erhöhtes Risiko manifester Impferkrankungen. Schwere Komplikationen wurden u. a. nach Pocken-, TBC-, Gelbfieber- und Masern-Impfungen beobachtet. Dennoch sind Lebendimpfstoffe bei HIV-Patienten nicht grundsätzlich kontraindiziert.

Umgebungsimpfung

Bei Patienten mit schlechtem Immunstatus sollte auf einen Impfschutz von Personen des engeren Umfeldes geachtet werden. Bei einigen Lebendimpfungen besteht allerdings ein erhöhtes Ansteckungsrisiko. Der orale Polio- und der Pockenimpfstoff sollten daher im Umfeld von HIV-Patienten nicht angewandt werden. Der MMR-

Impfstoff dagegen gilt als unbedenklich. Falls nach einer Varizella-Impfung Impfviruzellen auftreten, sollten HIV-Infizierte im Umfeld prophylaktisch mit Aciclovir behandelt werden (STIKO 2005).

Impfungen bei HIV-infizierten Kindern

Für HIV-infizierte Kinder gelten, von Ausnahmen abgesehen, die in Deutschland für alle Kinder geltenden Empfehlungen (STIKO 2011). Bei schwerem Immundefekt wird allerdings die Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) nicht durchgeführt. Dies ist der Fall bei: 0–12 Monate und CD4-Zellzahlen $<750/\mu\text{l}$, 1–5 Jahre $<500/\mu\text{l}$, älter 5 Jahre $<200/\mu\text{l}$; oder relativ $<15\%$. In Deutschland ist die Varizella-Impfung Kindern vorbehalten, deren relative CD4-Zellen über 25 % liegen (STIKO 2005). In den USA wird sie auch bei Kindern mit leicht eingeschränktem Immundefekt (CD4-Zellen $>15\%$) erwogen (Mofenson 2009). Aufgrund fehlender Erfahrungen sollte der Vierfach-Impfstoff MMR-Varizella nicht angewandt werden. Wird auf eine der obigen Lebendimpfungen verzichtet, sollten Familienangehörige, insbesondere Geschwister, geimpft werden, falls sie nicht bereits die Infektionen durchgemacht haben. Evtl. kann man den Impferfolg durch eine Titerbestimmung nach Tetanus- und Diphtherie-Impfung abschätzen: Bleibt nach einem DT-Booster ein messbarer Impferfolg aus, kann evtl. auch bei hohen CD4-Zellen auf eine MMR- und Varizella-Impfung verzichtet werden. Stattdessen sollte eine Immunglobulinsubstitution erwogen werden (Tim Niehues, persönliche Mitteilung).

Gegen Pneumokokken werden Kinder unter zwei Jahren mit dem Konjugatimpfstoff geimpft. Zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr wird der Impfschutz durch einen Polysaccharidimpfstoff ergänzt, der bis zum 10. Lebensjahr alle 3 Jahre wiederholt wird. Der Mindestabstand zwischen Gabe des Konjugat- und Polysaccharid-Impfstoff beträgt 2 Monate (Mofenson 2009, STIKO 2011).

Postexpositionelle Prophylaxe

Nach Exposition eines unzureichend geschützten Patienten kann das Erkrankungsrisiko einiger Infektionskrankheiten reduziert oder zumindest der Verlauf gemildert werden. Für alle postexpositionelle Maßnahmen, ob aktive Immunisierungen, passive Immunisierung mit Immunglobulinen oder Chemoprophylaxen (s. Tab. 2) gilt, dass sie so rasch wie möglich eingeleitet werden sollten.

Praktisches Vorgehen

Aufklärung: Patienten müssen über die Gefahren durch die jeweilige Erkrankung, das Ausmaß der Schutzwirkung sowie die Risiken und Nebenwirkungen der Impfung vor dem Hintergrund der HIV-Infektion aufgeklärt werden (STIKO 2004).

Zeitpunkt: Während eines schweren akuten Infektes soll nicht geimpft werden; ein leichter Infekt ohne Fieber ist kein Hindernis. Lebendimpfstoffe wie MMR-, Varizella- oder Gelbfieber-Vakzine müssen am gleichen Tag oder im Abstand von mindestens vier Wochen appliziert werden. Nach Immunglobulinen sollten drei Monate keine Lebendimpfungen (außer Gelbfieber-Impfung) erfolgen. Impfungen kurz vor Viruslastbestimmungen sind zu vermeiden.

Auffrischung versus erneute Grundimmunisierung: Letztere ist nur notwendig, wenn keine Impfungen dokumentiert oder der Anamnese zu entnehmen sind. Eine begonnene Grundimmunisierung wird auch zu einem späteren Zeitpunkt vervollständigt („Jede Impfung zählt“). Impfungen, die bei deutlich immunsupprimierten HIV-Patienten gegeben wurden, müssen allerdings evtl. wiederholt werden.

Applikationsort: Aufgrund guter Immunogenität und geringer Komplikationsrate werden fast alle Impfstoffe intramuskulär in den *M. deltoideus*, bei Säuglingen und Kleinkindern auch in den anterolateralen *M. vastus lateralis* appliziert. Die gluteale Applikation ist dagegen obsolet. Oft ist auch die subkutane Gabe möglich (s. Produktinformation). Bei hämophilen Patienten kann so bei anschließender Kompression (> 2 min) meist auf Gerinnungsfaktoren verzichtet werden. Einige Vakzine müssen obligat subkutan appliziert werden, darunter Meningokokken-Polysaccharid- und manche Varizellen-Impfstoffe. Auch beim Gelbfieber-Impfstoff wird die subkutane Gabe bevorzugt. Intradermale Tollwut-Impfschemata, die in Deutschland nicht zugelassen sind, sollten aufgrund potentiell reduzierter Immunogenität bei HIV-Patienten vermieden werden (Tantawichien 2001).

Impfungen im Einzelnen

Tetanus/Diphtherie/Pertussis: Nach Grundimmunisierung im Kindesalter ist für Diphtherie und Tetanus auch bei HIV-Patienten alle 10 Jahre eine Boosterimpfung sinnvoll. Nach einer dänischen Studie (Kurtzhals 1992) und eigenen Beobachtungen haben erwachsene HIV-Patienten besonders beim Diphtherie-Impfschutz häufig Lücken. HIV-Patienten haben abhängig von ihrer CD4-Zellzahl einen reduzierten Titeranstieg sowie einen beschleunigten Titerabfall (Moss 2003). Ein Kombinationsimpfstoff mit Polio und/oder Pertussis ist verfügbar und für HIV-Patienten geeignet. In manchen Ländern, so den USA oder Deutschland, wird für Erwachsene eine einmalige Pertussis-Auffrischung empfohlen. Da diese momentan nur mittels der o.g. Kombinationsimpfstoffe möglich ist, sollte daher bei jedem Tetanus/Diphtherie-Booster geprüft werden, ob auch ein Pertussis-Booster sinnvoll ist.

Pneumokokken: Auch unter ART besteht für HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko invasiver Pneumokokken-Infektionen (Barry 2006), das sich durch Impfung reduzieren lässt (Breiman 2000, Grau 2005, Rodriguez-Barradas 2008). Neue Daten zeigen bei Patienten unter ART bei CD4-Zahlen >200/µl Impferfolge wie bei Gesunden (Falco 2006). Allerdings fand sich in einer Kohortenstudie oberhalb einer Viruslast >100.000/ml unabhängig vom CD4-Status kein Impfbenefit (Teshale 2008). Der Konjugat-Impfstoff scheint gegenüber dem Polysaccharid-Impfstoff ohne Vorteile zu sein (Ahmed 1996, Mahdi 2005). Bei Patienten ohne ART könnte eine Kombination beider Impfstoffe Vorteile bringen (Chen 2008). Irritierende Ergebnisse ergab eine viel beachtete randomisierte Studie in Uganda, in der die Inzidenz von Pneumokokken-Infektionen in der Impfgruppe (Polysaccharid-Impfstoff) erhöht war (French 2000). Im Verlauf zeigte sich jedoch eine reduzierte Mortalität in der Impfgruppe, so dass die Wirksamkeit dieser Impfung bei HIV-Patienten in Afrika unklar ist (Watera 2004). Nach neueren Ergebnissen aus Malawi könnte der Konjugat-Impfstoff in diesem Setting Vorteile bieten (French 2010).

In den Industrienationen wird der Polysaccharid-Impfstoff bei einer CD4-Zellzahl >200/µl zu einem möglichst frühen Zeitpunkt empfohlen (Geretti 2008, Kaplan 2009, STIKO 2011); unterhalb 200/µl ist ein Nutzen nicht erwiesen, dennoch sollte die Impfung erwogen werden, besonders bei Risikofaktoren (Nikotin, Alkohol, Lungenerkrankungen). Wiederholungsimpfungen sind alle 5–6 Jahre oder bei einem CD4-Zellanstieg auf >200/µl sinnvoll. In Entwicklungsländern ist diese Impfung momentan nicht empfohlen (WHO 2008).

Influenza: HIV-Patienten haben ein höheres Risiko für schwere Verläufe und eine erhöhte Influenza-assoziierte Mortalität (Lin 2001). Die Impfung ist bei HIV-Patienten wirksam (Atashili 2006, Anema 2008). Da Influenza auch nach Impfung eine relevante Ursache febriler Atemwegserkrankungen bei HIV-Patienten (Klein

2007) bleibt, sollten sich auch Kontaktpersonen von HIV-Patienten im privaten und medizinischen Bereich jährlich impfen. Geimpft wird ab dem 6. Lebensmonat CD4-unabhängig jährlich zu Beginn der Influenzasaison (Geretti 2008, STIKO 2011, Fiore 2010). Bei Kindern unter 10 Jahren sollten bei der ersten Impfung zwei Dosen im Abstand von vier Wochen gegeben werden. In den USA verfügbare intranasale Lebendimpfstoffe sind für HIV-Infizierte nicht zugelassen.

Hepatitis B: Jeder HIV-Patient mit negativer HBV-Serologie sollte geimpft werden, was nicht selten versäumt wird (Bailey 2008). Zuvor sollte die Impfindikation für Hepatitis A geprüft werden, da der Kombinationsimpfstoff gegenüber dem Einzelimpfstoff Vorteile bezüglich Preis und evtl. Immunogenität bietet (van der Wielen 2006). Hauptproblem ist die verminderte Wirksamkeit der Hepatitis B-Impfung (van den Berg 2009). Abhängig von CD4-Zellzahlen, -Nadir und anderen Faktoren wie Viruslast, Geschlecht und Alter (Fisman 2002, Overton 2005) wird bei lediglich 20–70 % ein ausreichender anti-HBs-Titer erreicht (Laurence 2005). Interessanterweise hat ART selbst bei hohen CD4-Zahlen einen positiven Einfluss auf den Impferfolg (Landrum 2009). Auch wenn eine optimale Impfstrategie bislang nicht klar definiert ist, besteht bezüglich folgender Punkte Konsens:

- Impfung möglichst früh nach HIV-Diagnose
- Kontrolle des Impferfolges 4 Wochen nach der letzten Dosis
- Nachimpfung bei fehlendem oder suboptimalem Impferfolg (in Deutschland Anti-HBs < 100, in den USA < 10 IE/l) oder bei relevanter Immunrestitution (oder länger bestehender ART)

Die meisten Experten empfehlen anfangs das normale Impfschema (3 Dosen zu 10–20 µg). Strategien mit multiplen und/oder höheren Dosen und effektiveren Adjuvantien waren in Studien erfolgreich (Fonseca 2005, Cooper 2008, de Vries-Sluijs 2008, Flynn 2011, Launay 2011). Beim Versagen des ersten Impfschemas empfehlen viele Experten Nachimpfungen mit höher dosiertem Impfstoff (40 µg), der für Dialysepatienten verfügbar ist (z.B. HBVAXPRO® 40). Auch der Kombinationsimpfstoff (Twinrix®) in doppelter Dosis war erfolgreich (Cardell 2008). Die intrakutane Impfung hat gegenüber der i.m. Gabe keine Vorteile (Shafran 2007, Launay 2011). In Großbritannien wird für HIV-Patienten eine jährliche Anti-HBs-Kontrolle empfohlen (Geretti 2008). Das Management bei „isolierendem“ Anti-HBc, einer bei HIV nicht seltenen serologischen Konstellation (Ursache: falsch positiver Test, Verlust von Anti-HBs nach Infektion oder okkulte HBV-Infektion), ist unklar. Es empfiehlt sich, eine Grundimmunisierung zu beginnen. Ist nach der ersten Dosis Anti-HBs nachweisbar, spricht dies für eine durchgemachte Hepatitis B. Der Impfzyklus braucht dann nicht komplettiert zu werden (Ghandi 2005).

Hepatitis A hat bei HIV-Patienten eine hohe Prävalenz (Fonquernie 2001). In Deutschland ist die Impfung bei chronischen Lebererkrankungen oder erhöhtem Expositionsrisiko indiziert (z.B. MSM, Hämophile oder Reisende in Endemiegebiete). In den USA wird sie für alle Kinder empfohlen. Eine serologische Vortestung (HAV-IgG) gilt bei Personen, die vor 1950 geboren wurden oder längere Zeit in Endemiegebieten gelebt haben, als kosteneffektiv. Die Kombinationsimpfung mit Hepatitis B ist empfehlenswert. Das bei HIV-Patienten reduzierte Ansprechen lässt sich evtl. durch ein 3-Dosis-Impfschema verbessern (Launay 2008).

Masern: Da sie bei HIV-Patienten oft schwer verlaufen (Kaplan 1992), sollten möglichst alle Patienten ohne zurückliegende Masernimpfung oder -infektion zweimalig im Abstand von mindestens einem Monat geimpft werden. An einen Impfschutz sollte auch bei Auslandsreisen gedacht werden (siehe *HIV und Reisen*). Geimpft werden kann ab CD4-Zellen >200/µl (abweichende Werte bei Kindern) bzw. >15 % mit fehlenden bzw. nur milden klinischen HIV-Symptomen. Verwendet wird der

MMR-Kombinationsimpfstoff (CDC 2006, Geretti 2008). Postexpositionell und je nach Risiko auch präexpositionell sind Immunglobuline indiziert.

Gelbfieber: Die bisherigen Daten (etwa 170 Patienten, alle mit CD4-Zellen >200/µl) sprechen für eine gute Verträglichkeit bei allerdings reduzierter Serokonversionsrate (Veit 2011, Thomas 2012). Bei einem Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion wurde eine fatale Impfkomplication beschrieben (Kengsakul 2002). HIV-Patienten können geimpft werden, wenn sie asymptomatisch sind, einen guten Immunstatus haben und sich das Expositionsrisiko nicht vermeiden lässt (Staples 2010). In der Praxis gilt eine CD4-Zellzahl von 200/µl als Grenze. Bei Personen über 60 Jahren treten schwere Nebenwirkungen nach Gelbfieberimpfung häufiger auf (Khromava 2005), was auch bei HIV-Patienten berücksichtigt werden sollte; so lehnen britische Leitlinien eine Impfung von HIV-Patienten älter als 60 Jahre ab (Geretti 2008). Ein (theoretisches) Risiko schwerer Nebenwirkungen besteht bei Patienten unter Maraviroc (Roukens 2009). Wegen des reduzierten Ansprechens werden Titerkontrollen empfohlen. Aussagekräftiger erscheint die Dokumentation einer Serokonversion vor und 2 bis 3 Wochen nach Impfung. Falls eine Impfung nicht möglich ist, sollte vor Einreise in Länder mit obligatorischer Impfung ein ärztliches Attest (medical waiver) ausgestellt werden. Dies gilt auch für den Fall, wenn eine Impfung lediglich aufgrund von Einreisebestimmungen benötigt wird.

Humane Papillomaviren (HPV): Die Impfung gehört in Deutschland zu den Standardimpfungen für weibliche Jugendliche (STIKO 2011); in den USA wird die Impfung seit 2011 für beide Geschlechter empfohlen (bis 26. LJ), insbesondere für MSM. Der Benefit für HIV-Patienten, die ein erhöhtes Risiko HPV-assoziiierter Neoplasien haben (s. *Nicht-AIDS-definierende Malignome*), wird untersucht. Eine erhöhte Komplikationsrate des Totimpfstoffes ist nicht zu erwarten, so dass beide Impfstoffe auf individueller Basis bei HIV angewandt werden können (Kaplan 2009). In Entwicklungsländern mit vergleichsweise höheren Raten an HPV-assoziierten Malignomen steht der hohe Preis einer breiten Anwendung im Weg.

Varizella: Ähnlich wie Masern sind Varizellen für HIV-Patienten potentiell lebensgefährlich (Perronne 1990). Patienten mit leerer Varizella- oder Zoster-Anamnese sollten serologisch untersucht und oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl geimpft werden (Geretti 2008, Kaplan 2009), wobei die deutschen Empfehlungen restriktiver sind (CD4 relativ > 25%, STIKO 2005). Impfkomplicationen können mit Aciclovir behandelt werden. Das Impfvirus kann als Zoster reaktivieren, was aber seltener als bei Wildviren auftritt. Der seit kurzem auch in Deutschland erhältliche Zoster-Impfstoff enthält eine höhere Dosis des attenuierten Oka-Stammes und war daher bei HIV-Patienten anfangs kontraindiziert (Kimberlin 2007). Nach aktuellen Empfehlungen ist er bei CD4-Zahlen > 200/µl jedoch möglich (CDC 2011).

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen.

Tabelle 1: Impfungen bei HIV-infizierten Patienten

Impfung ¹	Impfstoff-Art	Indikationen ²	HIV-spez. Empfehlung ³ Bemerkungen
Cholera	I. Inaktiviert + Toxoid	Risikoaufenthalte in Endemiegebieten	B Auch gewisse Schutz- wirkung gegen manche Formen der „Reisediarrhoe“
Diphtherie	Toxoid	Allgemein empfohlen	B Ab 6. LJ reduzierte Dosis

Impfung ¹	Impfstoff-Art	Indikationen ²	HIV-spez. Empfehlung ³ Bemerkungen
FSME (Frühsommermeningoenzephalitis)	Inaktiviert	Zeckenexposition in FSME-Risikogebieten (April – Nov.)	B Deutsche und europäische FSME-Risikogebiete: s. www.rki.de
Gelbfieber	Lebend	Reisen in Endemiegebiete, Anforderungen der Ziel- oder Transitländer	C Impfung nur durch autorisierte Impfstellen
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b (HiB)	Polysaccharid	Kinder: allgemein empfohlen Asplenie	B Evtl. ungeimpfte HIV-Pat. (Geretti 2008)
Hepatitis A	Inaktiviert	Chronische Lebererkrankung, Hämophilie, erhöhtes Risiko: Sexualverhalten, Reisen in Endemiegebiete, u.a.	B Empfehlung in GB: Booster alle 5 J. (Geretti 2008)
Hepatitis B	Rekomb. Antigen	Kinder: allgemein empfohlen Chron. Krankheiten, erhöhtes Risiko: Tätigkeit im Gesundheitsbereich, Sexualverhalten, Drogenabhängige, Reisen in Endemiegebiete, u.a.	A Evtl. Impfung mit höherer Dosis: s.Text
Humane Papillomaviren (HPV)	Rekomb. 2- und 4-valent	Mädchen im Alter von 12–17: allgemein empfohlen (USA: beide Geschlechter)	B Je nach Risiko auch für Frauen >17. LJ sinnvoll
Influenza	I. Inaktiviert/frakt. Antigen II. Lebend (intranasal) ⁴	Chronische Krankheiten, Lebensalter > 60 Jahre, u.a. (USA: ab 6. Lebensmonat alle Personen)	I. A II. D Jährlich neue Antigenkombination
Japanische Enzephalitis	Inaktiviert	Risikoreisen in Endemiegebiete	B Seit 2009 neuer Impfstoff: Ixiaro®
Masern	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Nach 1970 Geborene mit unklarem Impfstatus oder nur einer Impfung, insbesondere bei Arbeit im Gesundheitsdienst, MMR-Kombinationsvakzine Kontakt mit Kindern oder Immunsupprimierten, bei Reisen in Endemiegebiete	C HIV-Pat. bei fehlender Immunität impfen, sofern möglich (s.Text) MMR-Kombinationsvakzine
Meningokokken (Gruppen A, C, W135, Y)	I. 2-/4-val. Polysacch. II. 1-/4-val. ⁴ Konjugat	Kinder: allgemein empfohlen (Serogruppe C) Komplementdefekt, Hypogammaglobulinämie, Asplenie, Reisen in Endemiegebiete	B Empfehlung in GB: HIV-Pat. < 25 Jahre (Geretti 2008) Empfehlung ACIP: Jugendliche mit HIV (4-val. Konjugat-Vakzine, 2 Dosen) Empfehlung WHO: fortgeschrittene HIV-Erkrankung (WHO 2011)

Impfung ¹	Impfstoff-Art	Indikationen ²	HIV-spez. Empfehlung ³ Bemerkungen
Mumps	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Personen ⁵ mit häufigem Kontakt zu Kindern	C MMR-Kombinationsvakzine
Pertussis	Azelluläre Antigene	Kinder: allgemein empfohlen Erwachsene: einmalige Auffrischung allgemein empfohlen	B Kein monovalenter Auffrischungsimpfstoff verfügbar (nur in Kombination mit Tetanus/Diphtherie + Polio)
Pneumokokken	I. 23-val. Polysaccharid II. 7-valent Konjugat	Chron. Krankheiten, Immundefekte, Lebensalter > 60 Jahre	A I. Ab vollendetem 2. LJ II. 2. Lebensmonat bis 5. LJ
Poliomyelitis	I. Inaktiviert (IPV) II. Lebend (OPV) ⁴	Kinder: allgemein empfohlen Auffrischung: Reisen in Endemiegebiete	I. B II. D
Röteln	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Frauen ⁵ mit Kinderwunsch, empfängliche Personen ⁵ mit häufigem Kinderkontakt	C MMR-Kombinationsvakzine
Tetanus	Toxoid	Allgemein empfohlen	B
Tollwut	Inaktiviert	Tierkontakte in Endemiegebieten, Risikoreisende in Endemiegebiete	B Bei HIV reduziertes Ansprechen, Titerkontrolle, keine Intrakutan-Schemata
Tuberkulose	Lebend ⁴	In Deutschl. nicht empfohlen	D
Typhus	I. Polysaccharid II. Lebend	Risikoreisende in Endemiegebiete	I. B II. D
Varizellen	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Frauen ⁵ mit Kinderwunsch, empfängliche Personen ⁵ mit häufigem Kontakt zu Kindern und Immunsupprimierten, vor immunsuppressiver Therapie	C HIV-Pat. bei fehlender Immunität impfen, sofern möglich (s.Text)

¹ Soweit verfügbar, sollten Kombinationsimpfstoffe eingesetzt werden

² Vollständige Auflistung aller Indikationen: STIKO 2008

³ A = bei HIV empfohlen, B = bei HIV unabhängig vom Immunstatus anwendbar, C = bei HIV abhängig vom Immunstatus anwendbar, D = bei HIV kontraindiziert

⁴ In Deutschland nicht verfügbar

⁵ Empfänglich: Anamnestisch weder Erkrankung noch Impfung und serologisch ohne Nachweis spezifischer Antikörper

Tabelle 2: Postexpositionelle Impfungen und Prophylaxen bei HIV-infizierten Patienten

Erkrankung	Art der Prophylaxe	Indikation	Bemerkungen
Diphtherie	VAC CH	Enger Kontakt zu Erkrankten (face to face) VAC: Falls letzte Impfung vor mehr als 5 Jahren CH: unabhängig vom Impfstatus	CH: orales Makrolid für 7–10 d
Haemophilus influenzae b	CH	Pat. mit Immundefekt oder Pers. aus deren engem Umfeld nach engem Kontakt mit invasiv Erkrankten	Rifampicin 1 x 600 mg/d für 4 d (alternativ, bes. unter ART: Ciprofloxacin)
Hepatitis A	VAC IG	Exposition einer empfänglichen Person ¹ Sinnvoll bis 14 (evtl. sogar 28) d nach Exposition	Bei Immundefekt: IG evtl. sicherer als VAC (Victor 2007); HIV-Pat.: in USA IG (CDC 2007), in GB VAC/IG simultan (Geretti 2008)
Hepatitis B	VAC IG2	Abhängig von Impfschutz	siehe STIKO 2011
Influenza	VAC CH	VAC: Exposition bzw. Ausbruch in Umgebung CH: Exposition von Ungeimpften/unzureichend geschützten HIV-Patienten	CH: Influenza A oder B: Oseltamivir (Tamiflu®) 1 x 75 mg/d für 10 d Alternativ: Zanamivir (Relenza®) 1 x 10 mg/d für 10 d
Masern	VAC IG	IG: Exposition eines HIV-Pat. (abhängig von Impf- oder Antikörperstatus!) VAC: Exposition einer immunsunden empfänglichen Person ¹	IG: Bis 6 d nach Exposition (ggf. 6 Mon. später VAC) VAC: Bis 72 h nach Beginn der Exposition, fall später: IG Nie Simultangabe!
Meningokokken	VAC CH	Nach Indexfall: VAC: Nach Maßgabe der Gesundheitsbehörden CH: Haushaltsmitglieder; nach Kontakt mit oropharyngealen Sekreten; enger Kontakt in Gemeinschaftseinrichtungen	CH: Möglichst innerhalb 24 h, bis 14 d nach Exposition (Indexperson bereits 7 d vor Erkrankung infektiös!) Rifampicin 2 x 600 mg/d für 2 d oder Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg oder Ceftriaxon 250 mg i.m.
Mumps	VAC	Exposition einer empfänglichen Person ^{1,4}	Bis 3 (evtl. 5) d nach Exposition. Cave Kontraindikationen
Pertussis	VAC CH	VAC: Exposition bei unvollst. Grundimmunisierung CH: Enge Kontakte, z. B. Haushaltskontakte	CH: Bis 7 d nach Exposition Orales Makrolid, z. B. Clarithromycin 2 x 500 mg/d für 7 d
Polio	VAC	Jede Exposition unabh. vom Impfstatus	Ohne Zeitverzug!
Röteln	VAC	Exposition einer empfänglichen Person ^{1,4}	Bis 5 d nach Exposition. Cave Kontraindikationen

Erkrankung	Art der Prophylaxe	Indikation	Bemerkungen
Tetanus	VAC IG ² (simultan)	Abhängig von Impfschutz und Wunde	Siehe STIKO 2011
Tollwut	VAC IG ² (simultan)	Abhängig von Impfschutz und Exposition (siehe STIKO 2011)	HIV-Patienten: VAC: evtl. doppelte Impf-Dosis an Tag 0 IG: Bei CD4 <400/μl auch wenn prä-expos. Impfung vorhanden oder bei Expos.grad II
Tuberkulose	CH	HIV-Patienten nach engem Kontakt mit offener Tuberkulose	Analog zur Therapie der latenten Tuberkulose (s. Tuberkulose)
Varizellen	VAC IG ² CH	IG/CH: VZV-Exposition ³ bei immundefizienten Pat. mit fehlender/unbekannter Varizellen-Immunität VAC: Exposition ³ einer immun-gesunden empfänglichen Person ¹	Bei HIV wenig Daten IG: eingeschr. Verfügbarkeit CH: alternativ zu IG; bei hohem Risiko evtl. zusätzl. zu IG (z.B. Aciclovir 4 x 800 mg/d für 5 d) VAC: bis 3 (evtl. 5) d nach Exposition; nicht zusammen mit IG oder CH

VAC: Vakzine (aktive Immunisierung), IG: Immunglobulin (passive Immunisierung), CH: Chemo-prophylaxe

¹ „Empfänglich“: anamnestisch weder Erkrankung noch Impfung, serologisch ohne Nachweis spezifischer Antikörper

² evtl. spezifisches Hyperimmunglobulin verfügbar

³ Windpocken: Aufenthalt > 1 Stunde im gleichen Raum, face-to-face-Kontakt, Haushaltskontakt; Herpes zoster: direkter Kontakt mit Hautläsionen bzw. Bläscheninhalt, aber Indikation zu Postexpositionsprophylaxe umstritten (keine Daten)

⁴ Postexpositionelle MMR-Gabe nach Mumps- und Röteln-Exposition ist nach STIKO, nicht jedoch nach US- oder britischen Guidelines empfohlen

Literatur

Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC, Hamilton RG, Musher DM, Nelson KE. Effect of HIV type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. *J Infect Dis* 1996;173:83-90.

Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008;9:57-61.

Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2006, 6:138.

Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis* 2008;12:e77-83

Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS* 2006;20:437-44.

Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:2633-8.

Cardell K, Akerlind B, Sallberg M, Fryden A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008, 198:299-304

CDC. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1080-4.

CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-64.

Chen M, Ssali F, Mulungi M, Awio P, et al. Induction of opsonophagocytic killing activity with pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults. *Vaccine* 2008;26:4962-8.

- Cooper C, Angel J, Seguin I, Davis H, Cameron D. CPG 7909 adjuvant plus hepatitis B virus vaccination in HIV-infected adults achieves long-term seroprotection for up to 5 years. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1310-4.
- de Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, et al. A prospective open study of the efficacy of high-dose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2008;197:292-4.
- Evison J, Farese S, Seitz M, Uehlinger DE, Furrer H, Mühlemann K. Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2009;48:1402-12.
- Fiore AE, Uyeke TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
- Falco V, Jordano Q, Cruz M, et al. Serologic response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. *Vaccine* 2006;24:2567-74.
- Fisman D, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;35:1368-75.
- Flynn PM, Cunningham CK, Rudy B, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:325-32.
- Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, et al. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with hiv. *Clin Infect Dis* 2001;32: 97-9.
- Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23:2902-8.
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *NEJM* 2010, 362:812-22.
- French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106-11.
- Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005;191:1435-41.
- Geretti AM; BHIVA Immunization Writing Committee, et al. BHIV guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med* 2008;9:795-848.
- Grau I, Pallares R, Tubau F et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1533-40.
- Hatakeyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Okamoto K, et al. Unadjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in HIV-1-infected adults. *Vaccine* 2011;29:9224-8.
- Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992;267:1237-41.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the NIH, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207.
- Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai* 2002;85:131-4.
- Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-3263.
- Kimberlin D, Whitley R. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 2007;356:1338-43.
- Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Coté S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007, 45:234-40.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002;16:537-42
- Kurtzhals JA, Kjeldsen K, Heron I, Skinhoj P. Immunity against diphtheria and tetanus in hiv-infected Danish men born 1950-59. *APMIS* 1992;100:803-8.
- Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccination and risk of hepatitis B infection in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010;24:545-55.
- Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J AIDS* 2008, 49:272-5.
- Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1432-40.
- Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005;118:S75-83.
- Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with AIDS. *Arch Int Med* 2001;161:441-6.
- Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Kayhty H, Klugman KP. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:410-6.
- Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the NIH etc. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-166.

- Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, et al. Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV positive patients. *Med Mal Infect* 2010;40:683-90.
- Molton J, Smith C, Chaytor S, et al. Seroprevalence of common vaccine-preventable viral infections in HIV-positive adults. *J Infect* 2010;61:73-80.
- Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005;41:1045-8.
- Perronne C, Lazanas M, Lepout C, et al. Varicella in patients infected with the HIV. *Arch Dermatol* 1990;126:1033-6.
- Rodriguez-Barradas MC, Groover JE, Lacke CE, et al. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in hiv-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders, and relationship of immunoglobulin allotype to response. *J Infect Dis* 1996;173:1347-53.
- Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis* 2008;46:1093-100.
- Roukens AH, Visser LG, Kroon FP. A note of caution on yellow fever vaccination during maraviroc treatment: a hypothesis on a potential dangerous interaction. *AIDS* 2009;23:542-3
- Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999;18:825-31.
- Schuhwerk MA, Richens J, Zuckerman JN. HIV and travel. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:174-83.
- Shafraan SD, Mashinter LD, Lindemulder A, Taylor GD, Chiu I. Poor efficacy of intradermal administration of recombinant hepatitis B virus immunization in HIV-infected individuals who fail to respond to intramuscular administration of hepatitis B virus vaccine. *HIV Med* 2007;8:295-9.
- Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-27.
- STIKO. Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen. *Epidemiologisches Bulletin* 2004/6:33-52.
- STIKO. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 2005/39:353-64.
- STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand Juli 2011. *Epidemiologisches Bulletin* 2011/30:275-94.
- Tantawichien T, Jaijaroenpud W, Khawplod P, Sitprija V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clin Infect Dis* 2001;33:E122-4.
- Teshale EH, Hanson D, Flannery B, Phares C, Wolfe M, Schuchat A, Sullivan P. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998–2003. *Vaccine* 2008 ;26:5830-4.
- Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The Safety of Yellow Fever Vaccine 17D or 17DD in Children, Pregnant Women, HIV+ Individuals, and Older Persons: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:359-72.
- van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev* 2009;11:157-64.
- van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine* 2006;24:5509-15.
- Veit O, Hatz C, Niedrig M, Furrer H, 2010. Yellow fever vaccination in HIV-infected patients. *HIV Ther* 4:17-26.
- Victor JC, Monto AS, Surdina TY et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007, 357:1685-94
- Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS* 2004;18:1210-3.
- WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-84.
- WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:521-39.

Links

- Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>
- Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe): <http://www.pei.de>
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Liste der verfügbaren Empfehlungen unter <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm>
- Dept of Health (UK). Immunisation Against Infectious Disease – „The Green Book“: <http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/GreenBook/fs/en>
- British HIV Association (u.a. Impfempfehlungen für HIV-Patienten): <http://www.bhiva.org/>
- World Health Organisation zum Thema Impfungen: <http://www.who.int/immunization/en/>

18. HIV und Reisen

THOMAS WEITZEL

HIV-Patienten sind reiselustig. In Europa und den USA reisen etwa 10–15 % mindestens einmal jährlich ins Ausland, oft in die Tropen und so genannte Entwicklungsländer (Kemper 1995, Salit 2005). Viele Reviews und Guidelines beschäftigten sich mit dem Thema, dessen Bedeutung mit besserer Lebensqualität zunimmt (Schuhwerk 2006, Bhadelia 2007, Igreja 2008, Franco-Paredes 2009, Nelson 2011).

Reisevorbereitung

Die Planung der Reise sollte idealerweise zusammen mit dem betreuenden HIV-Mediziner mindestens 6 bis 8 Wochen vor Abreise beginnen. Bei CD4-Zellen unter 200/μl ist das Risiko reiseassoziiierter Infektionen erhöht und das Ansprechen auf Impfungen gleichzeitig reduziert. Bei besonderen Risiken (z.B. Tropenreisen) sollte ein reisemedizinisch erfahrener Arzt hinzugezogen werden. Aktuelle reisemedizinische Empfehlungen bieten verschiedene Websites (s. Links). Langzeitreisende sollten sich mit der medizinischen Versorgung im Reiseland vertraut machen. Die Reiseapotheke beinhaltet neben Antihistaminika, Desinfektionsmitteln, Sonnenschutz, Analgetika, Antipyretika, Antiemetika und Antiperistaltika ein Antibiotikum zur empirischen Therapie bei akuten Durchfallerkrankungen (s.u.).

Antiretrovirale Therapie

ART-naive Patienten mit CD4-Zellen < 200/μl sollten möglichst erst dann verreisen, wenn sich der Immunstatus unter ART verbessert hat. Jede ART sollte sich vor einer Reise mindestens drei Monate als wirksam und verträglich erwiesen haben. Abhängig von Ziel, Aktivitäten und Compliance-Problemen, die während Reisen häufig sind (Salit 2005), kann bei manchen Patienten eine Therapiepause erwogen werden. Falls die ART fortgeführt wird, ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Medikamenten-Vorrat ins Handgepäck, falls der Koffer verloren geht
- Verfügbarkeit der ART im Reiseland prüfen, ggf. Rezepte und Arztbrief auf Englisch mitnehmen
- Je nach Einreisebestimmungen (s. u.) ist eine neutrale Verpackung ratsam
- Lagerung und Transport (z. B. Kühlung) bedenken
- Über geplante oder ungeplante Therapiepausen vorher konkret ansprechen

Allgemeine Vorsorgemaßnahmen

Wegen des besonderen Risikos für gastrointestinale Infektionen ist auf Nahrungsmittel- und Trinkwasserhygiene zu achten (Hayes 2003). Zu meiden sind:

- ungeschältes rohes Obst und Gemüse
- rohe oder unzureichend gegarte Fleisch- oder Fischgerichte
- Leitungswasser, Eis aus Leitungswasser, unpasteurisierte Milch/Milchprodukte
- Nahrungsmittel, die unter unsicheren hygienischen Bedingungen hergestellt oder vertrieben werden (z. B. durch Straßenverkäufer)

Das Verschlucken geringer Mengen von Wasser, z. B. beim Zähneputzen oder Schwimmen in potentiell kontaminierten Gewässern, birgt ebenfalls ein Risiko. Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Infektionen sollten daher auch zum Zähneputzen Mineralwasser verwenden. Falls keine sicheren Getränke verfügbar sind, sollte Leitungswasser für mindestens eine Minute abgekocht werden, was unterhalb 2.000 m N.N. alle potentiellen Erreger abtötet; oberhalb dieser Höhe

wird die Abkochzeit auf drei Minuten verlängert. Chemische oder Filtrationsmethoden zur Wasseraufbereitung weniger zuverlässig. Auch Schutzmaßnahmen vor Vektor-übertragenen Infektionen sind für HIV-Patienten von besonderer Wichtigkeit (s. Links). Diese beinhalten:

- das Tragen von langer, heller Kleidung im Freien
- Repellents (z. B. auf DEET-Basis, empfohlene Konzentration: 30–50 %) auf unbedeckten Hautarealen (Sonnenschutz vorher aufzutragen)
- möglichst wenig Aufenthalt im Freien während der Dämmerung und nachts
- mückensichere Schlafplätze (Moskitonetz oder Klimaanlage)
- Imprägnieren von Kleidung und Mückennetzen mit Permethrin

Da nicht überall in gleicher Qualität verfügbar, versorgt sich der Weitblickende mit einer ausreichenden Menge an Kondomen und Gleitmitteln, damit Safer Sex auch im Urlaub möglich ist. Zur Vermeidung von *Strongyloides stercoralis*-Infektionen (s. u.) sollte Hautkontakt mit fäkal kontaminiertem Erdboden oder Sand vermieden werden, d. h. festes Schuhwerk tragen und Handtuch unterlegen, wenn man auf dem Boden sitzt oder liegt. Zur Vorbeugung gegen Zoonosen, z. B. Salmonellosen oder Kryptosporidiosen, sind nach Tierkontakten die Hände sorgfältig zu waschen.

Impfungen

Eine reisemedizinische Beratung ist ein Anlass, den Impfstatus zu überprüfen und zu ergänzen (s. *Impfungen bei HIV-Patienten*). Zu beachten ist, dass Influenza-Infektionen auf der südlichen Hemisphäre vor allem von April bis September und in den Tropen ganzjährig auftreten; der Impfstoff sollte, falls möglich, die im Reisegebiet zu erwartenden Influenzastämmen erfassen.

Zusätzliche Impfungen müssen abhängig von Reiseziel, Reisedauer und Reisestil individuell abgewogen werden. Bei manchen sollte die Indikation großzügiger gestellt werden als bei Gesunden, z.B. bei der parenteralen Typhus-Impfung, da *S. typhi* Infektionen bei HIV-Patienten schwerer verlaufen und häufiger rezidivieren, oder bei der prä-expositionellen Tollwut-Impfung (Chadwick 2007). Bei Hepatitis A-Impfung kurz vor Abreise (< 14d) wird in den USA für Immunsupprimierte eine passive Impfung empfohlen (ACIP 2007). Oft ist die Rücksprache mit einer tropen- oder reisemedizinischen Institution sinnvoll (s. Links).

Malariaphylaxe

Interaktionen der eingesetzten Substanzen Chloroquin, Mefloquin (Lariam®), Doxycyclin und Atovaquon/Proguanil (Malarone®) mit ART sind nur unzureichend evaluiert (Khoo 2005).

Bei gesunden Freiwilligen reduzierte Mefloquin den Steady-State-Plasmaspiegel von Ritonavir um 30 %, nicht aber den Spiegel nach Ritonavir-Einzelgabe (Khaliq 2001). Die Ursache ist möglicherweise eine Hemmung der Gallenproduktion durch Mefloquin. Zwischen Mefloquin und Nelfinavir bzw. Indinavir scheinen keine Interaktionen zu bestehen (Schippers 2000). Chloroquin wird zwar über CYP2D6 metabolisiert, aber auch renal ausgeschieden; detaillierte Daten zu Wechselwirkungen mit ART sind nicht vorhanden. In vitro hemmt Chloroquin HIV und wirkt mit PIs synergistisch (Savarino 2004), umgekehrt zeigten PIs in vitro und im Tierversuch Plasmodien-inhibitorische Effekte und Synergismen mit Mefloquin und Chloroquin (Andrews 2006, Skinner-Adams 2007), die aber wahrscheinlich klinisch keine Relevanz haben (Porter 2012). Klinische Daten zu Atovaquon/Proguanil (Malarone®) liegen nicht vor. Da die Spiegel beider Komponenten durch PIs und NNRTIs reduziert werden könnten, sollten Reisende auf ein mögliches Versagen einer Malaria-

prophylaxe hingewiesen werden (van Luin 2010). Doxycyclin wird nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, relevante Interaktionen sind unwahrscheinlich. Einen Überblick zu o.g. Interaktionen bietet der Review von Skinner-Adams (2008). Da Interaktionen zwischen HIV- und Malariamedikamenten Gegenstand derzeit laufender Studien sind, empfiehlt es sich, die aktuelle Datenlage im Internet nachzulesen (z.B. www.hiv-druginteractions.org).

Derzeit gelten alle in Deutschland zur Malariaprophylaxe eingesetzten Medikamente (Chloroquin, Mefloquin, Malarone® und Doxycyclin) während einer ART als sicher und effektiv. Allerdings sollte Mefloquin wegen seines Nebenwirkungspotentials nicht bei HIV-Patienten mit neurologischen Problemen eingesetzt werden. Obwohl auch Cotrimoxazol einen protektiven Effekt gegenüber Malaria hat, ist es zur Malariaprophylaxe nicht geeignet.

Für die so genannte Stand-by-Therapie wird in Deutschland neben Chloroquin, Mefloquin und Malarone® auch Artemether/Lumefantrin (Riamet®) eingesetzt. Letzteres gehört zur Gruppe der ACT (artemisinin-based combination therapy), welche zur Behandlung der unkomplizierten Malaria international bevorzugt eingesetzt werden. Über klinisch relevante Wechselwirkungen mit ART ist wenig bekannt, komplexe Interaktionen sind jedoch zu erwarten (Byakika-Kibwika 2011). Eine PK-Studie mit 10 gesunden Freiwilligen zeigte bei Koadministration von Riamet® und Kaletra® einen signifikanten Anstieg von Lumefantrin um das 2,4-fache und einen nicht-signifikanten Abfall von Artemether (German 2009). Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die gleichzeitige Gabe sicher wäre, scheint angesichts der kleinen Probandenzahl und der fehlenden Angaben zu kardiotoxischen Wirkungen verfrüht. Ein andere Studie mit fünf gesunden Probanden berichtete über hepatotoxische Effekte bei Kombination eines anderen Artemisinin-Präparats (Amodiaquin/Artesunat) mit Efavirenz (German 2007); das gleiche Präparat hatte bei Kindern unter ART in Afrika ein hohes Risiko für Neutropenie (Gasasira 2008). Momentan ist daher von einer ACT und gleichzeitiger PI-Gabe abzuraten (WHO 2005); in Deutschland stehen zur oralen Malariatherapie (inkl. Stand-by-Therapie) zumal andere Medikamente zur Verfügung.

Einreisebestimmungen und Krankenversicherung

Obwohl gesundheitspolitisch unsinnig und von WHO und UNAIDS explizit abgelehnt, gibt es in vielen Ländern immer noch Einreisebeschränkungen für HIV-infizierte Personen, vor allem bei längeren Aufenthalte für Beruf oder Studium. Anfang 2010 wurden endlich die viel kritisierten Beschränkungen für HIV-positive Reisende in die USA aufgehoben. Um Probleme zu vermeiden, sollten Betroffene die Einreisebestimmungen des Ziellandes kennen. Den besten Überblick bietet die Broschüre „Schnellfinder 2010/2011“ der Deutschen AIDS-Hilfe (www.aidshilfe.de/de/shop/schnellfinder-2010), die in Kooperation mit der European Aids Treatment Group auch als regelmäßig aktualisierte Internet-Version veröffentlicht wird (www.hivtravel.org).

Reiseversicherungen schließen vorhandene Erkrankungen fast immer aus und lehnen HIV-Patienten oft explizit ab. Im Ausland gibt es jedoch Reiseversicherungen, die eine bestehende HIV-Infektion einschließen (z.B. World First).

Spezielle Risiken

Enterale Infektionen

Aufgrund des reduzierten Immunstatus sowie der verminderten lokalen Abwehr und Barrierefunktion der Magensäure haben HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Infektionen. Zudem kommen bei bakteriellen Enteritiden (*Salmonella sp.*, *Shigella sp.* und *Campylobacter sp.*) häufiger bakteriämische und rezidivierende Verläufe vor (Angulo 1995). Infektionen durch *Cryptosporidium sp.*, *Isospora belli* und Mikrosporidien sind wegen ihrer Chronizität gefürchtet.

Obwohl eine medikamentöse Prophylaxe die Häufigkeit reisebedingter Durchfallerkrankungen senken kann, wird sie nicht routinemäßig empfohlen. In bestimmten Konstellationen, z. B. bei schlechtem Immunstatus und Reisebedingungen mit einem hohen Risiko, kann die prophylaktische Einnahme von Ciprofloxacin (500 mg/Tag) aber durchaus sinnvoll sein. In Südostasien ist wegen häufiger Chinolonresistenzen Azithromycin oder Rifaximin zu bevorzugen. Cotrimoxazol oder Doxycyclin bieten aufgrund der Resistenzsituation keinen ausreichenden Schutz.

In den meisten Fällen ist statt einer Prophylaxe die empirische Selbstbehandlung von akuten Durchfallepisoden mit Ciprofloxacin (500 mg/Tag) oder Azithromycin (400 mg/Tag) über 3–5 Tage zu empfehlen.

Malaria

Die Wechselwirkungen zwischen HIV und Malaria sind besonders in afrikanischen Epidemiegebieten fatal (Korenromp 2005, Fleteau 2011). Bei HIV-Koinfektion sind Häufigkeit und Schwere von Malariaerkrankungen erhöht (Patnaik 2005, Laufer 2006, Cohen 2005); HIV-Infektion und CD4-Zellzahlen unter 200/μl erhöhen das Risiko eines Therapieversagens bei Malaria (Shah 2006). Umgekehrt führen Malariaepisoden über proinflammatorische Zytokine zu einer anhaltenden Stimulierung der HIV-Replikation (Kublin 2005) und sind möglicherweise mit einem CD4-Zellabfall assoziiert (Mermin 2006). Mehrere Reviews beschäftigen sich mit dem Thema HIV und Malaria (Idemyor 2007, Herrero 2008, Skinner-Adams 2008). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der zugrunde liegende Mechanismus der in Afrika beobachteten Interaktionen wahrscheinlich der HIV-bedingte Verlust der erworbenen Semi-Immunität („Premunität“) gegenüber Malaria ist und die Daten daher nicht auf bei importierte Malariafälle (z.B. bei Reisenden ohne Semiimmunität) übertragbar sind. Auf die in Deutschland empfohlene Malariatherapie hat eine HIV-Infektion keinen Einfluss. Wie oben beschrieben, sind allerdings Interaktionen unzureichend geklärt. Problematisch ist eine gleichzeitige Gabe von PIs (und NNRTIs) mit Riamet® bei der unkomplizierten Malaria sowie mit Chinin, Chinidin oder Artemisinin-Derivaten bei der komplizierten Malaria. Da diese Substanzen über CYP3A4 metabolisiert werden, sollten ein engmaschiges klinisches und, falls möglich, pharmakologisches Monitoring erfolgen oder die ART pausiert werden.

Masern

Laut WHO gab es 2002 weltweit mehr als 20 Millionen Erkrankungen und etwa 600.000 Tote. Bei HIV-Infizierten treten Masern häufiger auf und verlaufen schwerer, zudem wird das Virus länger ausgeschieden (Moss 2002), was besonders in Afrika ein Problem ist (Moss 2006). Amerikanische Untersuchungen belegen bei HIV-Patienten eine hohe Mortalitätsrate, meist als Folge einer Riesenzell-Pneumonitis (Kaplan 1996). Bei nicht immunen HIV-Patienten ist daher eine aktive oder passive Immunisierung vor Reisen in Gebiete mit erhöhtem Masernrisiko empfehlenswert (siehe *Impfungen bei HIV-Patienten*).

Leishmaniasis

Die viszerale Leishmaniasis (Kala Azar) ist wegen ihres lebensbedrohlichen Verlaufs und eingeschränkter Therapieoptionen eine gefürchtete opportunistische Erkrankung (siehe OI-Kapitel). In Deutschland werden die meisten importierten Fälle in Mittelmeerländern erworben. Besonders Langzeitreisende sind betroffen; HIV-Patienten haben ein höheres Infektionsrisiko auf Reisen (Harms 2003, Weitzel 2005), vor allem bei CD4-Zellen unter 200/µl (Kaplan 1996). Die Infektion kann latent verlaufen und sich erst viele Jahre nach Exposition manifestieren. Besonders HIV-Patienten mit schlechtem Immunstatus sollten auf das in Mittelmeerländern vorhandene Risiko hingewiesen werden. Zur Vermeidung sind die Maßnahmen zum Mückenschutz zu befolgen (s. o.); wegen der geringen Größe der Vektoren ist ein feinmaschiges Mückennetz mit Imprägnierung ratsam. Die kutane Leishmaniasis scheint bei HIV-Patienten nicht gehäuft aufzutreten.

Tuberkulose

Global ist die Tuberkulose die häufigste HIV-assoziierte opportunistische Infektion. Das Tuberkuloserisiko ist in fast allen tropischen und subtropischen Ländern deutlich höher als in Deutschland. Vor und nach längeren Reisen in solche Gebiete ist deshalb ein Interferon-Assay (IGRA) oder eine Tuberkulintestung sinnvoll (Rieder 2001). Reaktive Patienten (oder nach bekannter Hochrisikoexposition) sollten ggf. wie eine latente Tuberkulose behandelt werden (siehe *Tuberkulose*). Reisenden wird empfohlen, Risikobereiche wie Krankenhäuser, Gefängnisse oder Obdachlosenheime zu meiden oder ggf. geeignete Masken zu tragen.

Endemische Mykosen

Endemische Mykosen sind selten, können aber bei HIV-Patienten lebensbedrohlich sein und sich auch noch Jahre nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet manifestieren. Häufig ist eine pulmonale Infektion nach Inhalation sporenhaltiger Aerosole. Im Verbreitungsgebiet von *Penicillium marneffe* (Südostasien, Südchina) und *Coccidioides immitis* (Südwest-USA, Teile Mittel- und Südamerikas) sind daher erhöhter Staub- oder Erdbodenexpositionen (Baustellen, Landwirtschaft, Gartenarbeit oder Ausgrabungen) zu meiden. *Histoplasma capsulatum* kommt weltweit in mit Vogel- oder Fledermausexkrementen kontaminiertem Staub vor. Besonderer Expositionsrisiken (Abenteuer- oder Ökotourismus) sollten vor allem von immundefizienten Patienten vermieden werden. Im Einzelfall kann eine Primärprophylaxe – je nach Erreger mit Fluconazol oder Itraconazol – erwogen werden.

Ein weltweit vorkommender Erreger schwerer Mykosen bei HIV-Patienten, *Sporothrix schenckii*, tritt durch kutane Läsionen ein. Das Risiko lässt sich durch das Tragen von Handschuhen bei Arbeiten mit Pflanzen, Heu oder Torf vermindern.

Sexuell übertragene Infektionen (STD)

Das STD-Risiko ist bei Reisenden deutlich erhöht (Richens 2006). So werden in Großbritannien ca. 15 % aller HIV-Infektionen im Ausland erworben (Rice 2012). HIV-infizierte Reisende sollten auf ihre besonderen Risiken und die Gefahr einer HIV-Superinfektion hingewiesen werden.

Sonstige Parasiten

Folgende parasitäre Erreger sind für reisende HIV-Infizierte relevant:

- *Strongyloides stercoralis*, ein in den Tropen/Subtropen vorkommender Nematode, wird durch kutane Invasion von Larven bei Kontakt mit kontaminiertem Boden übertragen. Bei HIV-Patienten besteht die Gefahr eines Hyperinfektionssyndroms mit hoher Letalität (Gompels 1991). Neben HIV sind Kortikosteroide ein wichtiger Risikofaktor, da sie die Reifung der Wurmlarven im Darm beschleunigen können und so den Autoinfektionszyklus triggern.
- *Trypanosoma cruzi*, der Erreger der Chagas-Krankheit, ist in Lateinamerika endemisch und wird durch Raubwanzen übertragen. Außerdem kann es zu oralen Infektionen durch kontaminierten Frucht- oder Zuckerrohrsaft kommen. Bei schwerem Immundefekt kann es zu einer Reaktivierung der oft jahrelang persistierenden Infektion kommen. Oft ist das ZNS betroffen, die Läsionen ähneln bildmorphologisch einer zerebralen Toxoplasmose (Rocha 1994).
- *Babesia sp.* sind weltweit vorkommende, durch Zecken übertragene Protozoen. Lebensbedrohliche Erkrankungen, die klinisch einer Malaria ähneln, treten bei Immundefekt gehäuft auf (Falagas 1996).
- Freilebende Amöben (*Acanthamoeba sp.* und *Balamuthia mandrillaris*) sind weltweit vorkommende Bewohner von Feuchtbiosphären und können bei HIV-Patienten eine meist letal verlaufende granulomatöse Enzephalitis sowie schwere lokale Infektionen von Haut und Hornhaut verursachen (Sison 1995).
- *Schistosoma sp.*, Erreger der Bilharziose, sind bei HIV-Patienten weniger effektiv zu behandeln (Kallestrup 2006) und haben, wie auch andere Wurminfektionen, über eine chronische Immunstimulation einen negativen Einfluss auf die HIV-Infektion (Secor 2006). HIV-Patienten, die in Bilharziose-Endemiegebiete reisen, sollten Hautkontakte mit Süßwasser meiden.

Medizinische Probleme nach der Reise

Jede Erkrankung, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Reise steht, sollte umgehend abgeklärt werden. Die Seltenheit vieler Tropenerkrankungen führt oft zu einer verzögerten Diagnose. So vergingen in einer eigenen Analyse im Median 85 Tage vom Erkrankungsbeginn bis zur Diagnose einer viszeralen Leishmaniasis (Weitzel 2005). Darüber hinaus manifestieren sich Tropenerkrankungen bei HIV-Patienten oftmals atypisch (Karp 1999). Die ohnehin sehr breite Differentialdiagnose ist nach Auslandsreisen noch komplexer und bedarf einer engen Kooperation zwischen HIV-Spezialisten und Tropenmedizinern.

Literatur

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007; 56:1080-4.
- Andrews KT, Fairlie DP, Madala PK, et al. Potencies of human immunodeficiency virus protease inhibitors in vitro against *Plasmodium falciparum* and in vivo against murine malaria. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:639-48.
- Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995;21 (Suppl 1):S84-93.
- Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. Am J Med 2007;120:574-80.
- Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayanja-Kizza H, Khoo S, Merry C, Van Geertruyden JP. Artemether-Lumefantrine Combination Therapy for Treatment of Uncomplicated Malaria: The Potential for Complex Interactions with Antiretroviral Drugs in HIV-Infected Individuals. Malar Res Treat 2011;2011:703730.
- Chadwick DR, Geretti AM. Immunization of the HIV infected traveller. AIDS 2007; 21:787-94.
- Cohen C, Karstaedt A, Frean J, et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. Clin Infect Dis 2005;41:1631-7.

- Falagas ME, Klemptner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996;22:809-12.
- Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011;11:541-56.
- Franco-Paredes C, Hidron A, Tellez J, Lesesne J, Del Rio C. HIV infection and travel: pretravel recommendations and health-related risks. *Top HIV Med* 2009;17:2-11.
- Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, et al. High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin Infect Dis* 2008;46:985-91.
- German P, Greenhouse B, Coates C, et al. Hepatotoxicity due to a drug interaction between amodiaquine plus artesunate and efavirenz. *Clin Infect Dis* 2007;44:889-91.
- German P, Parikh S, Lawrence J, et al. Lopinavir/ritonavir affects pharmacokinetic exposure of artemether/lumefantrine in HIV-uninfected healthy volunteers. *J AIDS* 2009;51:424-9.
- Gompels MM, Todd J, Peters BS, Main J, Pinching AJ. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. *AIDS* 1991;5:329-32.
- Harms G, Schonian G, Feldmeier H. Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis* 2003;9:872-5.
- Hayes C, Elliott E, Krales E, Downer G. Food and water safety for persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 2):S106-9.
- Herrero MD, Rivas P, Rallón NI, Ramírez-Olivencia G, Puente S. HIV and malaria. *AIDS Rev* 2007;9:88-98.
- Idemoyor V. Human immunodeficiency virus (HIV) and malaria interaction in sub-Saharan Africa: the collision of two Titans. *HIV Clin Trials* 2007;8:246-53.
- Igreja R. Travel medicine and HIV infection. *Int J STD AIDS* 2008;19:577-80.
- Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe: efficacy of treatment of schistosomiasis in individuals with HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2006;42:1781-9.
- Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, De Cock KM. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:1-11.
- Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in HIV-infected patients. *CID* 1999;28:947-63.
- Kemper CA, Linett A, Kane C, Deresinski SC. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. *J Travel Med* 1995;2:85-8.
- Khaliq Y, Gallicano K, Tisdale C, Carignan G, Cooper C, McCarthy A. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:591-600.
- Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ, et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1410-9.
- Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;365:233-9.
- Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, et al. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis* 2006;193:872-8.
- Mermin J, Lule JR, Ekwaru JP. Association between malaria and CD4 cell count decline among persons with HIV. *J AIDS* 2006;41:129-30.
- Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:900-908.
- Moss WJ, Monze M, Ryon JJ, Quinn TC, Griffin DE, Cutts F. Prospective study of measles in hospitalized, human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected children in Zambia. *Clin Infect Dis* 2002;35:189-96.
- Nelson M, Dockrell D, Edwards S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med* 2011;12:Suppl 2:1-140.
- Patnaik P, Jere CS, Miller WC, et al. Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis* 2005;192:984-91.
- Porter KA, Cole SR, Eron JJ Jr, et al. HIV-1 Protease Inhibitors and Clinical Malaria: a Secondary Analysis of the AIDS Clinical Trials Group A5208 Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:995-1000.
- Rice B, Gilbert V, Lawrence J, Smith R, Kall M, Delpech V. Safe travels? HIV transmission among Britons traveling abroad. *HIV Med* 2012 Jan 25 [Epub ahead of print]
- Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travellers: a review. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:184-95.
- Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:393-6.
- Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:261-8.
- Salit IE, Sano M, Boggild AK, Kain KC. Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally. *CMAJ* 2005;172:884-8.
- Savarino A, Lucia MB, Rastrelli E, et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:223-32.
- Schippers EF, Hugen PW, den Hartigh J, et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2000;14:2794-5.
- Schuhwerk MA, Richens J, Zuckerman JN. HIV and travel. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:174-83.
- Secor WE. Interactions between schistosomiasis and infection with HIV-1. *Parasite Immunol* 2006;28:597-603.
- Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, et al. HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. *J Infect Dis* 2006;194:1519-28.
- Sison JP, Kemper CA, Loveless M, McShane D, Visvesvara GS, Deresinski SC. Disseminated acanthamoeba infection in patients with AIDS: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:1207-16.

Skinner-Adams TS, Andrews KT, Melville L, McCarthy J, Gardiner DL. Synergistic interactions of the antiretroviral protease inhibitors saquinavir and ritonavir with chloroquine and mefloquine against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:759-62.

Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Andrews KT. HIV and malaria co-infection: interactions and consequences of chemotherapy. *Trends Parasitol* 2008;24:264-71.

van Luin M, Van der Ende ME, Richter C, et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010;24:1223-6.

Weitzel T, Muhlberger N, Jelinek T, et al. Imported leishmaniasis in Germany 2001-2004: data of the SIMPID surveillance network. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:471-6.

WHO. Malaria and HIV interactions and their implications for public health policy. Geneva: WHO, 2005. (Accessed at February 1, 2010, at http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/malaria/en/)

Links

<http://www.dtg.org/>

<http://www.cdc.gov/travel/>

<http://www.tropenmedicus.de/>

<http://www.crm.de/>

<http://www.fitfortravel.de/>

TEIL 5

Frauen und Kinder

19. HIV und Frauen

ANNETTE HABERL

Die Hälfte der weltweit 34 Millionen Menschen, die heute mit HIV/AIDS leben, ist weiblich. Die Mehrzahl der betroffenen Frauen lebt in den Ländern der Subsahara (UNAIDS 2011). In Europa liegt der Frauenanteil durchschnittlich bei etwa 30 %, wobei ein Drittel aller HIV-Neudiagnosen auf Frauen entfällt. Bei den sogenannten Late Presentern schwankt der Anteil zwischen 24 und 35 %. (www.ecdc.europe.eu). Europaweit findet sich ein hoher Anteil von HIV-positiven Frauen mit Migrationshintergrund. Die meisten dieser Frauen stammen aus südafrikanischen Ländern. In Deutschland leben aktuell 14.000 HIV-positive Frauen, was einem Anteil von 19 % entspricht. Bei den HIV-Neudiagnosen 2011 lag der Frauenanteil bei 15 % und ist damit im Vergleich zu den Vorjahren deutlich angestiegen. Der Hauptinfektionsweg für Frauen ist ungeschützter heterosexueller Kontakt (RKI 2011).

Frauen haben bei einem ungeschützten Sexualkontakt ein bis zu achtmal höheres Risiko als Männer, sich mit HIV zu infizieren. Die Schleimhautfläche im weiblichen Genitaltrakt ist größer und empfindlicher als die des Mannes. Dadurch kommt es leicht zu Verletzungen der vaginalen und zervikalen Mukosa, die eine direkte Kontaktfläche für virushaltiges Ejakulat ist.

Der Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion ist bei Frauen und Männern unterschiedlich. Der Grund findet sich in der Phase der akuten Infektion: HI-Viren werden durch dendritische Zellen (plasmacytoid dendritic cells pDC) aufgenommen. Diese Zellen gehören zu den Antigen-präsentierenden Zellen, die mit einem Rezeptor-Toll-like Rezeptor (TLR7) HIV erkennen können. Die dendritischen Zellen reagieren daraufhin mit der Freisetzung von Interferon-alpha, einer Signalsubstanz für die Aktivierung von CD8-positiven T-Zellen. Inzwischen weiß man, dass das weibliche Sexualhormon Progesteron die Interferon-alpha-Produktion in den dendritischen Zellen steigern kann. Dies erklärt die stärkere Immunaktivierung bei Frauen in der frühen Phase der HIV-Infektion, die eine geringere Virusreplikation zur Folge hat. Die HI-Viruslast ist daher bei Frauen in der frühen Phase der HIV-Infektion niedriger als bei Männern. Die stärkere Immunaktivierung führt dann allerdings im Verlauf der chronischen Infektion auch zu einer schnelleren Krankheitsprogression bei Frauen. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede bestehen nicht zwischen postmenopausalen Frauen und Männern (Meier 2009).

Unklar ist bislang noch, inwieweit auch genetische Faktoren den unterschiedlichen Verlauf der HIV-Infektion bei Frauen und Männern beeinflussen. Mutationen am Toll-like Rezeptor 7, die mit einem beschleunigten Krankheitsverlauf bei HIV einhergehen, sind auf dem X-Chromosom lokalisiert. Bei HIV-positiven Frauen ist diese Mutation deutlich häufiger zu finden als bei negativen Frauen (Oh 2009). Dies könnte bedeuten, dass genetische Veränderungen Frauen empfänglicher für eine HIV-Infektion machen. Genetische Faktoren, die den geschlechtsspezifischen Verlauf der HIV-Infektion erklären, sind zur Zeit Gegenstand der Forschung.

Antiretrovirale Therapie bei Frauen

Zur Behandlung der HIV-Infektion gibt es bislang keine eigenen Empfehlungen für Frauen. Lediglich Kinderwunsch und Schwangerschaft sowie geschlechtsspezifische Besonderheiten beim Einsatz einzelner Substanzen werden in den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien erwähnt. Auch für den Zeitpunkt des Therapiebeginns gelten die gleichen Empfehlungen, obwohl HIV-infizierte Frauen in der frühen Phase der Infektion höhere CD4-Zellen und eine geringere Viruslast aufweisen als Männer

(Gandhi 2002). Die ART Cohort Collaboration, die insgesamt 19 Kohorten aus Europa und Nordamerika umfasst, konnte im letzten Jahr zeigen, dass Frauen im Vergleich zu Männern im klinischen Alltag trotz gleicher Empfehlungen zum Therapiebeginn insgesamt bei höheren CD4-Werten und niedrigerer Viruslast behandelt werden. Frauen sind bei Beginn der ART mit 34 Jahren im Schnitt vier Jahre jünger als Männer und zeigen unter ART in Europa eine signifikant geringere Mortalität als Männer. Für die USA und Kanada trifft dies nicht zu (Jarrin 2011).

Eine Metaanalyse der FDA, die 43 randomisierte kontrollierte klinische Studien aus den Jahren 2000–2008 untersuchte, stellte keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens einer antiretroviralen Therapie fest. Allerdings lag der Frauenanteil bei den mehr als 20.000 Studienteilnehmern bei nur 20 % (Soon 2010). Der geringe Frauenanteil zeigt sich in fast allen klinischen Studien und Kohorten im HIV-Bereich. Kaum eine Studie ist statistisch ausreichend gepowert, um signifikante Geschlechtsunterschiede zu entdecken. Kinderwunsch und Schwangerschaft sind Ausschlusskriterien für die Teilnahme an einer klinischen Studie. Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich daher oft erst im klinischen Alltag und manchmal erst Jahre nach der Zulassung einer Substanz. So dauerte es bei Nevirapin neun Jahre, bis die FDA auf geschlechtsspezifische Nebenwirkungsraten aufmerksam machte. Für Frauen mit einer CD4-Zellzahl größer 250/µl hatte sich unter der Initialtherapie mit Nevirapin ein 12-mal höheres Risiko für eine Hepatotoxizität gezeigt als dies für Frauen mit niedrigeren CD4-Werten der Fall war. Bei Männern wurde ebenfalls eine erhöhte Nebenwirkungsrate abhängig von der CD4-Zellzahl festgestellt – allerdings liegt der Cut-Off hier höher: Männer mit mehr als 400 CD4-Zellen/µl zeigten unter der Firstline Therapie mit Nevirapin in 6,3 % der Fälle eine Hepatotoxizität, verglichen mit 1,2 % bei weniger als 400 CD4-Zellen/µl (FDA 2005).

Insgesamt manifestieren sich Nebenwirkungen unter antiretroviraler Therapie bei Frauen stärker als bei Männern, was vor allem im ersten Jahr der ART zu häufigeren Therapieunterbrechungen bzw. -umstellungen führt (Barber 2011). Bei den relativ häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu Beginn einer ART imponieren bei Frauen Übelkeit und Erbrechen, während Männer häufiger über tolerable Diarrhoen klagen (Squires 2011). Auch Arzneimitteloxantheme treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Florida 2008). Ebenfalls untersucht wurden AZT-assoziierte Anämien, periphere Neuropathien und Hyperlaktatämien; alles Anzeichen für eine mitochondriale Toxizität, die bei Frauen stärker ausgeprägt ist (Moore 1996, Currier 2002). Als mögliche Ursache konnten bei Frauen im Vergleich zu Männern höhere intrazelluläre Triphosphat Spiegel unter Therapie mit Nukleosidanaloga nachgewiesen werden (Fletcher 2002). Für die klinische Routine kommt diese pharmakokinetische Untersuchung leider nicht in Betracht. Unter PIs traten bei Frauen verstärkt gastrointestinale Nebenwirkungen auf (Bonfanti 2000). Es empfiehlt sich daher eine Messung der Medikamentenspiegel im Blut, vor allem der Cmax. Analysen der geschlechtsspezifischen Pharmakokinetik fanden keine Unterschiede für Efavirenz (Pfister 2003,), Lopinavir (Umeh 2006) und Atazanavir (von Hentig 2008), wohl aber für Nevirapin, Ritonavir und Darunavir. Bei diesen Substanzen stieg die AUC um 17–20 % (Jackson 2000, von Hentig 2006+2008). Spiegelbasierte individuelle Dosisanpassungen sind allerdings noch wenig untersucht und könnten im Einzelfall ein virologisches Versagen nach sich ziehen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in pharmakokinetischen Parametern können multifaktoriell bedingt sein. Bei der Verteilung einer Substanz spielen beispielsweise Körpergewicht, Fettanteil und der Einfluss von Hormonen auf die Plasma-Eiweiß-Bindung eine Rolle. Für die Bioverfügbarkeit sind Unterschiede in der Ernährung und die Verweildauer im Gastrointestinaltrakt bedeutsam. Beim Metabolismus kann

z. B. das weibliche Hormon Progesteron die Aktivität des CYP3A4-Systems in der Leber steigern. Schließlich spielt bei der Eliminierung einer Substanz auch die Organgröße eine Rolle. In allen genannten Punkten sind relevante Unterschiede zwischen Frauen und Männern möglich.

Auch hinsichtlich der Therapietreue sind Unterschiede zwischen HIV-positiven Frauen und Männern beschrieben worden. Eine Literaturrecherche in MEDLINE für den Zeitraum 2002–2007 ergab, dass Frauen häufiger als Männer eine antiretrovirale Therapie abbrechen bzw. eigenständig unterbrechen (Nicastrì 2007). In der CASCADE Study gab es unter heterosexuell Infizierten bei 22,1 % der Frauen Therapieabbrüche, verglichen mit 13,3 % bei den Männern (Touloumi 2006). Dabei spielen Nebenwirkungen, aber auch sozioökonomische und psychosoziale Faktoren eine Rolle. Vor allem Depressionen, die bei Frauen ohnehin häufiger sind, und mangelnde Unterstützung im sozialen Umfeld wirken sich negativ auf den Therapieerfolg aus. Diese Faktoren sind bei der Behandlung HIV-positiver Frauen deshalb zu berücksichtigen. Neben der erfolgreichen HIV-Therapie ist der Abbau von Stigmatisierung und Diskriminierung in unserer Gesellschaft der entscheidende Faktor für ein bestmögliches normales Leben mit HIV.

Literatur

- Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir Ther* 2011, 16:805-14.
- Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. *J AIDS* 2000, 23:236-45.
- Currier JS, Spino C, Grimes J, et al. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. *J AIDS* 2000, 24:316-24.
- FDA advisory on nevirapine. *AIDS Treat News* 2005, 409:7
- Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002, 16:551-560.
- Florida M, Giuliano M, Palmisano L, et al. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacological Research* 2008; 58:173-182.
- Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, et al. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis* 2002, 35:313-22.
- Jackson KA, Rosenbaum SE, Kerr BM, et al. A population pharmacokinetic analysis of nelfinavir meylate in human immunodeficiency virus-infected patients enrolled in a phase III clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:1832-7.
- Jarrin I, Del Amo J, the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Sex differences in mortality rates among HIV-1 positive patients: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Abstract TUPE145, 6th IAS 2011, Rome.
- Meier A, Chang JJ, Chan ES, et al. Sex differences in the toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med* 2009, 15:955-959.
- Moore RD, Fortgang I, Keruly J, Chaisson RE. Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus disease. *Am J Med* 1996, 101:34-40.
- Nicastrì E, Leone S, Angleletti C et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review *J Antimicrob Chemother* 2007, 60:724-32.
- Oh DY, Baumann K, Hamouda O, et al. A frequent functional toll-like receptor 7 polymorphism is associated with accelerated HIV-1 disease progression. *AIDS* 2009, 23:297-307.
- Pfister M, Labbé L, Hammer SM et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: ACTG Study 398. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:130-7.
- Ribaudo H et al. 11th CROI, San Francisco, CA, February 2004, Abstract 132.
- RKI, *Epidemiologisches Bulletin*; Nov 2011, www.rki.de
- Soon G, Min M, Struble K, et al. Meta-analysis of efficacy outcomes for treatment-naïve and experienced HIV-1-infected women in randomized controlled clinical trials (2000-2008). Abstract H-1812 50th ICAAC 2010, Boston.
- Squires KE, Johnson M, Yang R, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:363-70.
- Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, et al. CASCADE Collaboration. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J AIDS* 2006;42:554-61.
- UNAIDS, *Global Report* 2011. www.unaids.org
- von Hentig N, Carlebach A, Gute P, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, women and women in late pregnancy et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006, 62:552-9.
- von Hentig N, Babacan E, Lennemann T, et al. The steady-state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected adult outpatients is not affected by gender-related factors. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62:579-82.

20. HIV und Gynäkologie

RAMONA PAULI

HIV-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für zervikale Dysplasien und Zervixkarzinome, genitale Ulzera, vaginale Infektionen und genitale Condylome. Die gynäkologische Untersuchung inklusive Pap-Abstrich ist daher obligat bei HIV-Erstdiagnose, aber auch bei Routinekontrollen im Verlauf.

Vorsorge

Zu den gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen, die von den gesetzlichen Krankenkassen angeboten werden, gehören ab dem 20. Lebensjahr das jährliche Zervixkarzinom-Screening, im/ab dem 35. Lebensjahr eine Basismammographie/-sonographie und ab dem 45. Lebensjahr die zweijährliche Wiederholung dieser Untersuchung. Für HIV-Patientinnen ist angesichts des erhöhten Risikos für zervikale Dysplasien die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung, insbesondere der Pap-Abstrich, von großer Bedeutung. Die Abstände zwischen den Untersuchungen variieren je nach Befund und Risikostatus. Das Brustkrebsrisiko wird durch HIV nicht erhöht, sondern scheint sogar eher erniedrigt zu sein (Goedert 2006).

Tabelle 1: Gynäkologisch/zytologische Krebsvorsorge

Zeitliche Abstände	Risikogruppe
Jährlich	Routinekontrolle
Halbjährlich < 6 Monate	Im ersten Jahr der Diagnose, dann jährlich Bei auffälligem Pap-Abstrich Bei HPV-Infektion Nach Behandlung zervikaler Dysplasien Bei symptomatischer HIV-Infektion, CD4-Zellen <200/ μ l

HIV-Behandler/innen sollten die Bedeutung der gynäkologischen Vorsorge betonen und nicht davon ausgehen, dass diese für jede Frau selbstverständlich ist. In Deutschland geht weniger als die Hälfte der Frauen regelmäßig zur Vorsorge. Zudem sind viele HIV-infizierte Frauen Migrantinnen aus Afrika und Asien, deren Versorgung aufgrund sprachlicher und kultureller Barrieren ohnehin schwierig ist. Es ist daher wichtig, verständlich und mit Nachdruck auf die Notwendigkeit der gynäkologischen Untersuchung hinzuweisen. Die Häufigkeit hängt vom Risikostatus ab (siehe Tabelle 1).

Gynäkologische Basisuntersuchung

Dazu zählen die Inspektion des Genitale und der Perianalregion, die bimanuelle Palpation des inneren Genitale, die rektale Untersuchung, die Kolposkopie, ein Nativpräparat zu Beurteilung des Scheidenmilieus sowie die zytologische Untersuchung des Zervixabstrichs. Bei HIV-Patientinnen ist zudem die Palpation der inguinalen und axillären Lymphknoten wichtig – es finden sich gehäuft vergrößerte regionale Lymphknoten, die u.U. eine rasche mammographische bzw. sonographische Abklärung erfordern. Spätestens im 35. Lebensjahr sollte eine Basismammographie/-sonographie erstellt werden.

Zyklus/Menopause

Ob HIV den weiblichen Zyklus beeinflusst, ist umstritten. Ältere Studien zeigten eine Verlängerung (Shah 1994), die große WIHS-Studie ergab allenfalls eine leichte Zunahme sehr kurzer Zyklen (Harlow 2000). Bei schlechtem Immunstatus bzw. AIDS-definierenden Erkrankungen wurden Amenorrhöen beobachtet (Watts 1999). Unklar ist, ob HIV den Eintritt der Menopause beschleunigt. Es gibt nur wenige Daten aus kleinen Populationen (Clark 2000, Greenblatt 2000). Fest steht, dass die postmenopausalen Veränderungen des Knochen- und Lipidstoffwechsels von der HIV-Infektion bzw. ihrer Behandlung verstärkt werden können und sich damit das Risiko für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen weiter erhöht.

Kontrazeption

Bei der Auswahl der Methode sind die individuellen Wünsche der Patientin zu berücksichtigen. Das Kondom gehört schützt zwar den Partner vor HIV, doch ist seine kontrazeptive Wirkung vergleichsweise gering: der Pearl-Index (Anzahl der Schwangerschaften in 100 Patientenjahren) liegt bei 2–12 im Vergleich zu 0,1–0,9 bei Ovulationshemmern. Zudem benutzen lediglich ein Drittel der Partner von HIV-positiven Frauen regelmäßig Kondome (Massad 2007).

Als zusätzliche Maßnahmen stehen orale Ovulationshemmer in verschiedenen Hormonkombinationen und -dosierungen, Depotpräparate und Hormonpflaster sowie IUP (Intrauterinpressar) zur Verfügung. Die Hormonpräparate haben keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion, sie erhöhen aber möglicherweise das Risiko einer HIV-Infektion sowie HIV-Transmission (Stringer 2009, Heffron 2012). Orale Ovulationshemmer, d.h. Ethinylestradiol sowie Gestagene, interagieren über das Cytochrom P450 mit PIs und NNRTIs. Insbesondere Enzyminduktoren für CYP3A4 (u.a. auch Rifampicin, Rifabutin, einige Antiepileptika) stellen ein Problem dar. Die Auswirkungen sind mangels Daten kaum vorhersagbar, außerdem sind die Interaktionen substanz-spezifisch (El-Ibiary 2008). Ausnahmen sind ungeboostertes Atazanavir, geboostertes Atazanavir bei Pillen mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol sowie Indinavir, Etravirin, Maraviroc und Raltegravir in Kombinationen ohne Ritonavir. Kaum Daten gibt es für die parenteralen Ovulationshemmer wie den hormonhaltigen Vaginalring (NuvaRing®) und die Gestagen-haltigen Implantate (Norplant®, Implanon®). Ein Östrogen/Gestagen-haltives Pflaster erreichte in einer kleinen Studie trotz Lopinavir/r ausreichende Hormonkonzentrationen (Vogler 2010). Ovulationshemmer allein sind somit bei HIV-Patientinnen mit PIs oder NNRTIs keine verlässliche Verhütungsmethode (Heikinheimo 2008). Zu Beginn einer ART sollte man auf dieses Risiko hinweisen sowie ggf. ein Präparat mit einer hohen Östrogen/Gestagendosis wählen. Zu berücksichtigen sind ferner die metabolischen Auswirkungen der hormonellen Kontrazeption. Reine Gestagenpräparate haben bei HIV-positiven Frauen einen besonders ungünstigen Einfluss auf den Lipid- und Insulinstoffwechsel (Womack 2009).

Das Intrauterinpressar aus Kupfer sowie das Levonogestrel-haltige IUP (Mirena®), das die Viskosität des Zervixschleims erhöht, sind bei HIV-Patientinnen sicher und effektiv und erhöhen nicht das Risiko einer HIV-Transmission (Stringer 2007, Heikinheimo 2006). Auch die „Dreimonatsspritze“ (Depot-Clonvir®, Noristerat®), die 150 mg Medroxyprogesteronacetat enthält, ist nach einer ACTG-Studie auch bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz, Nevirapin und Nelfinavir sicher und zuverlässig (Watts 2008).

Infektionen

Vor der Einführung antiretroviraler Therapien waren Infektionen des Genitaltraktes, insbesondere Herpes genitalis, vulvovaginale Candidosen und bakterielle Vaginosen bei HIV-Patientinnen sehr häufig. Frequenz und Schwere korrelieren mit dem Immunstatus und der Viruslast. Heute sind lediglich noch vaginale Mykosen häufiger, was vermutlich auf den häufigeren Einsatz von Antibiotika bei HIV-Patienten zurückgeht (Watts 2006). Sexuell übertragbare Infektionen sind ebenfalls häufiger, allerdings stark von der sexuellen Aktivität abhängig.

Bakterielle Vaginose

Die bakterielle Vaginose ist eine Fehlbesiedlung der Scheide mit einem bakteriellen Biofilm aus gemischter Flora inklusive Anaerobier anstatt der normalen Laktobazillen. Sie erhöht die HIV-Expression im Genitaltrakt und kann so die HIV-Transmission begünstigen (Cu-Uvin 2001). Persistenz und Schweregrad nehmen bei schlechtem Immunstatus zu; ART senkt das Risiko (Warren 2001). Leitsymptom ist dünnflüssiger Fluor und ein unangenehmer Geruch. Die Diagnose gilt bei mindestens drei der folgenden vier Befunde als gesichert:

- dünnflüssiger, homogener Fluor
- pH-Wert in der Scheide über 4,5
- Amingeruch des Fluors (insbesondere nach Alkalisierung) mit 10%iger Kalilauge
- Nachweis von „Clue cells“ im Nativpräparat

Mittel der Wahl sind Metronidazol und Clindamycin, wobei die topische Gabe aufgrund der besseren Compliance vorzuziehen ist (DGGG 2010). Clindamycin sollte bei Schwangeren nicht angewandt werden. Clindamycin-Vaginalcreme als ölbasierte Präparation kann Latexkondome erodieren.

Tabelle 2: Therapie bakterieller Vaginosen

	Medikament	Dosierung
Mittel der Wahl	Metronidazol oral	500 mg 2 x täglich über 7 Tage
	Metronidazol-Gel 0,75 %	5 g intravaginal 1 x täglich über 5 Tage
	Clindamycin-Creme* 2 %	5 g intravaginal 1 x täglich über 7 Tage
Alternativen	Clindamycin oral	300 mg 2 x täglich über 7 Tage
	Clindamycin Vaginaltabletten	100 mg 1 x täglich über 3 Tage

* Kann Latexkondome erodieren, CDC 2010

Herpes genitalis-Infektionen

Herpes genitalis wird meist durch das Humane Herpes-Virus Typ 2 (HSV-2) verursacht, das nach der Erstinfektion latent im Körper verbleibt. Die Infektion erhöht das Risiko einer HIV-Infektion sowie der HIV-Transmission. Die ART vermindert die Häufigkeit und den Schweregrad symptomatischer Episoden, dennoch wird weiterhin unbemerkt Virus freigesetzt (CDC 2010).

Die Reaktivierung von HSV-2 ist mit einer verstärkten HIV-Replikation assoziiert (Rebbaprada 2007). Die Suppression von HSV-2 vermindert die HI-Viruslast in den Genitalsekreten (Nagot 2008). Ob dadurch auch das HIV-Übertragungsrisiko gesenkt wird, wird aktuell untersucht. Die Empfänglichkeit von HSV-2-Trägern für eine HIV-Infektion wird durch eine HSV-2-Suppressionstherapie jedenfalls nicht vermindert (Celum 2008, Watson-Jones 2008).

HIV-Patientinnen haben häufiger eine HSV-2-Infektion, die zudem häufig schwerer und nicht selten atypisch verläuft. Leitsymptome sind schmerzhafte gruppierte Bläschen oder kleine Ulzerationen auf gerötetem Grund, die ohne Narben abheilen. Bei der Erstinfektion können auch die üblichen Zeichen einer Virusinfektion mit Fieber, Kopfschmerzen usw. bestehen.

Die Blickdiagnostik hat eine geringe Spezifität und Sensitivität (Sen 2007). Es empfiehlt sich, die Diagnose virologisch und serologisch zu sichern, was den Vorteil hat, dass gleich der HSV-Typ ermittelt werden kann. Differentialdiagnostisch müssen eine Lues und ein „Chancroid“ (*Haemophilus ducreyi*) abgegrenzt werden.

Tabelle 3: Therapie der Herpes genitalis-Infektionen bei HIV-Infizierten

	Medikament	Dosis
Erste Manifestation	Aciclovir	400–800 mg 2–3 x täglich über 5 Tage
	Famciclovir	500 mg 2 x täglich über 5 Tage
	Valaciclovir	500 mg 2 x täglich über 5 Tage
Rezidivierende Erkrankung	Aciclovir	400 mg 3 x täglich über 5–10 Tage
	Famciclovir	500 mg 2 x täglich über 5–10 Tage
	Valaciclovir	1,0 g 2 x täglich über 5–10 Tage
Schwere Erkrankung	Aciclovir	5–10 mg/kg KG i.v. alle 8 Stunden
Aciclovir-Resistenz	Foscarnet	40 mg/kg KG i.v. alle 8 Stunden
	Cidofovir	Topisches Cidofovir-Gel 1 %* über 5 Tage

*nicht kommerziell erhältlich, muss von der Apotheke hergestellt werden (CDC 2010)

Vulvovaginale Candidosen

Vulvovaginale Candidosen sind bei HIV-Patientinnen signifikant häufiger und hartnäckiger, aber nicht schwerwiegender (Watts 2006). Ein schlechter Immunstatus begünstigt das Auftreten, wobei auch der häufigere Einsatz von Antibiotika eine wichtige Rolle spielt. Erreger vulvovaginaler Pilzinfektionen sind meist *Candida*-Spezies, typischerweise *Candida albicans*, die Inzidenz von Non-*albicans* Spezies steigt allerdings. Bei HIV-infizierten Frauen sind 26–27 % Non-*albicans* Spezies, meist *Candida glabrata* (Schuman 1998). Typische Beschwerden sind Juckreiz, Brennen und Schwellung im Genitalbereich und weiß-gelber Fluor. Ferner können Schmerzen beim Geschlechtsverkehr sowie Brennen bei der Miktion bestehen.

Die Diagnose lässt sich meist bereits bei der Inspektion des äußeren Genitales bzw. der kolposkopischen Untersuchung stellen. An Vulva und Vaginalwänden finden sich die typischen weißen Soorbeläge. Die bimanuelle Untersuchung ist nicht schmerzhaft. Im Nativpräparat bzw. in Kalilauge erkennt man die Pseudohyphen und Sporen von *Candida*. Bei rezidivierender Erkrankung ist die Kultur obligat. Bei Dysurie empfiehlt sich eine Urinuntersuchung.

Therapie der Wahl bei unkomplizierter akuter Vaginalmykose ist ein lokales Azol über 1–3 Tage. Alternativ kommen orale Triazole in Frage, z.B. einmalig Fluconazol 150 mg oder Itraconazol 2 x 200 mg. Bei immungeschwächten Patienten kann man die topische Therapie ggf. auf 7 Tage verlängern. Eine Partnerbehandlung ist nur notwendig, wenn der Verdacht auf eine sexuelle Übertragung besteht.

Bei rezidivierenden Vaginalmykosen kann man im Einzelfall zur Prophylaxe Fluconazol 1 x 200 mg/Woche einsetzen (Schuman 1997). Das Risiko einer Resistenzentwicklung ist gering (Sobel 2001, Vazquez 2001). Bei Non-*albicans* Spezies ist dagegen eine Fluconazol-Resistenz nicht selten. In diesem Fall stehen Itraconazol und Ketoconazol als Alternativen zur Verfügung.

Tabelle 4: Therapie der akuten, unkomplizierten Vaginalmykose

Medikament	Dosierung
Butoconazol 2 % Creme*	5 g intravaginal 1 x täglich über 3 Tage
Butoconazol 2 % Creme*	5 g (Sustained Release) einmalig
Clotrimazol 1 % Creme	5 g intravaginal 1 x täglich über 7–14 Tage
Clotrimazol 2 % Creme	5 g intravaginal 1 x täglich über 3 Tage
Miconazol 2 % Creme	5 g intravaginal 1 x täglich über 7 Tage
Miconazol 4 % Creme	5 g intravaginal 1 x täglich über 3 Tage
Miconazol Vaginalzäpfchen	100 mg 1 x täglich über 7 Tage
Miconazol Vaginalzäpfchen	200 mg 1 x täglich über 3 Tage
Miconazol Vaginalzäpfchen	1200 mg einmalig
Nystatin Vaginaltablettchen	100.000 Einheiten 1 x täglich über 14 Tage
Tioconazol 6,5 % Salbe*	5 g intravaginal einmalig
Terconazol 0,4 % Creme*	5 g intravaginal 1 x täglich über 7 Tage
Terconazol 0,8 % Creme*	5 g intravaginal 1 x täglich über 3 Tage
Terconazol Vaginaltablettchen*	80 mg 1 x täglich über 3 Tage
Alternative	
Fluconazol oral	150 mg einmalig

Cave: Öl-basierte intravaginale Präparate können Latexkondome erodieren

* nicht in Deutschland zugelassen (CDC 2010)

HPV-assoziierte Erkrankungen

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind sehr häufig. Über 50 % der sexuell aktiven Menschen hatten mit einem oder mehreren der über 100 HPV-Subtypen Kontakt. Die Infektion heilt bei Immunkompetenten in der Regel innerhalb einiger Monate wieder ab (Evander 1995, Ho 1998). Die chronische HPV-Infektion kann zu Condylomata acuminata (meist low-risk Subtypen 6 oder 11) sowie intraepithelialen und invasiven Neoplasien am unteren weiblichen Genitaltrakt (high-risk Subtypen 16 und 18) führen.

Bei HIV-infizierten Frauen besteht eine höhere Prävalenz und Inzidenz von HPV (Ahdieh 2001, Branca 2003), eine höhere HPV-Viruslast (Jamieson 2002), eine längere Persistenz von HPV (Sun 1997, Ahdieh 2000), häufiger Infektionen mit mehreren HPV-Subtypen (Levi 2004) sowie onkogenen Subtypen (Minkoff 1998, Uberti-Foppa 1998, McKenzie 2009). Gleichzeitig korreliert die Prävalenz und Persistenz von HPV mit Immunstatus und Viruslast (Palefsky 1999). Bei fortgeschrittener HIV-Infektion sind onkogene Subtypen häufiger (Luque 1999), und es kann zur HPV-Reaktivierung kommen (Strickler 2005). Auch die HPV-Viruslast, die mit der Persistenz korreliert, ist bei niedrigen CD4-Zahlen höher (Ahdieh 2001).

HPV-Diagnostik

Ein HPV-Test bei unauffälliger Zytologie ist als Ergänzung des zytologischen Primär-Screenings ab dem 30. Lebensjahr sinnvoll. Durch den HPV-Nachweis mittels Hybrid-Capture-2-Assay/Hybridisierung (HC 2) oder PCR werden persistierende Hochrisiko-HPV-Infektionen identifiziert, bei denen ein erhöhtes Risiko für höhergradige Dysplasien besteht (Ronco 2010). Dabei ist in der Regel die Spezifität des HC2-Tests bei mindestens gleicher Sensitivität höher als jene der HPV-PCR. Die HPV-Testung, die u.a. von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfohlen wird, ist aber nur zur Risikoeinschätzung bei Dysplasien und unklaren zytologischen Befunden eine Kassenleistung (Leitlinien DGGG 2010).

Condylomata acuminata

HPV-assoziierte Condylome sind bei HIV-positiven Frauen häufiger und ihr Auftreten korreliert mit dem Immunstatus (Conley 2002, Silverberg 2002). Die Diagnose ist in

- der Regel eine Blickdiagnose. Eine Biopsie ist notwendig, wenn:
- die Diagnose unklar ist
- die Condylome nicht auf die Therapie ansprechen
- die Condylome unter Therapie progredient sind
- die Warzen pigmentiert, induriert, fixiert oder ulzeriert sind.

Zur Therapie siehe das STD-Kapitel.

Zervikale Dysplasie und Zervixkarzinom

HIV-infizierte Frauen haben ein signifikant höheres Risiko für kanzerogene HPV-assoziierte Veränderungen. Dies gilt vor allem zervikale Dysplasien, aber auch für Vulva oder die Perianalregion (Maiman 1998, Massad 1999). Vor ART-Einführung entwickelten 20 % der Frauen innerhalb von drei Jahren eine zervikale Dysplasie (Ellerbrock 2000). Häufigkeit und Schweregrad korrelieren mit schlechtem Immunstatus und hoher Viruslast (Davis 2001, Massad 2001, Schuman 2003). Hintergrund ist u.a. die höhere Prävalenz onkogener HPV-Subtypen sowie die erhöhte HP-Viruslast (insbesondere HPV-16) bei Frauen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (Weissenborn 2003, Fontaine 2005, Harris 2005). Das Risiko eines invasiven Zervixkarzinoms ist bei HIV-infizierten Frauen etwa neunmal höher (Mbulaiteye 2003). Es gilt als AIDS-definierend. Die Inzidenz in den Studien WIHS und HERS lag bei 1,2 pro 1.000 Person Jahren (Phelps 2001, Massad 2004). Interessanterweise scheint das Risiko für Zervixkarzinome unabhängig von der CD4-Zellzahl zu sein. Neuere Studien zeigen keinen Rückgang durch ART (Dorrucci 2001, Moore 2002, Clifford 2005).

Anale Dysplasie

Bei HIV-Patientinnen tritt öfter eine multifokale Lokalisation einer HPV-Infektion auf (Abercombie 1995). Das Risiko, neben einer zervikalen auch eine anale Dysplasie aufzuweisen, ist daher erhöht. Die Prävalenz auffälliger zytologischer Abstrichen liegt bei bis zu 26 % (Rabkin 1992, Holly 2001). Die gründliche Inspektion der Analregion und ggf. Abstrich/HPV-Diagnostik sind empfehlenswert.

Diagnostik

Eine gynäkologisch/zytologische Vorsorgeuntersuchung sollte im ersten Jahr der Diagnose in halbjährlichen und dann bei unauffälligem Befund in jährlichen Abständen durchgeführt werden. Häufigere Untersuchungen sind indiziert, wenn:

- der vorherige Pap-Abstriche auffällig war
- eine HPV-HR-Infektion vorliegt
- nach Behandlung einer zervikalen Dysplasie
- Patienten mit symptomatischer HIV-Infektion bzw. CD4-Zellen $<200/\mu\text{l}$

Im Fall einer Dysplasie ist das Risiko eines raschen Fortschreitens der Veränderung hoch. Auch nach der Behandlung eines präinvasiven Befundes sollte im ersten Jahr alle 3–4 Monate, danach alle 6 Monate ein Abstrich gemacht werden (ACOG 1993). Keine Routine sind derzeit noch der Analabstrich und die HPV-Diagnostik. Dennoch wird beides von Deutschen und Amerikanischen Fachgesellschaften empfohlen, spätestens wenn zervikal ein auffälliger Befund nachweisbar ist.

Therapie

Die Behandlung zervikaler Dysplasien (zervikale intraepitheliale Neoplasie/CIN) und Zervixkarzinomen ist bei HIV-positiven und -negativen Frauen die gleiche. HIV-Patientinnen haben allerdings ein erhöhtes Rezidiv-Risiko und sollten daher besonders engmaschig überwacht werden (Fruchter 1996, Heard 2005). Ziel der operativen Therapie bei zervikaler Dysplasie ist die vollständige Entfernung der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen.

Tabelle 5: Management zervikaler intraepithelialer Neoplasien

Stadium	Management	OP-Verfahren	Konservativ/Kontrollen
CIN I	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	bis zu 24 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN II	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	bis zu 12 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN III	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	in gravitate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	bei CIN I möglich (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)

Quelle: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Stand 2010

CIN I: Wenn Befund auf Ektozervix (gesichert durch Kolposkopie) beschränkt ist, Kontrolle in 6 Monaten. Bei Persistenz und ektozervikalem Befall CO₂-Laservaporisation. Bei endozervikalem Sitz großzügige Indikation zur Konisation.

CIN II: Im Abstand von 6 Monaten zytologische und kolposkopische Kontrolle. Bei Persistenz über 12 Monate Therapie wie CIN III.

CIN III: Operative Entfernung mittels Loop-Exzision oder Konisation, bei ektozervikaler Läsion ggf. Laservaporisation, endozervikale Curettage. Bei R1-Resektion individuell (Kinderwunsch?) Nachresektion diskutieren.

Bei histologisch gesichertem CIN I sollte lediglich eine regelmäßige Verlaufskontrolle erfolgen. Dies gilt zunächst auch für CIN II und III in der Schwangerschaft. Bei über 12 Monaten persistierender CIN II und III außerhalb der Schwangerschaft ist eine Operation indiziert.

Literatur

Abularach S, Anderson J. Gynecological Problems. In: Anderson JR, ed. A guide to the clinical care of women with HIV. Rockville, MD: Health Services and Resources Administration; 2001:153. Available online at hab.hrsa.gov/publications/womencare05/.

Ahdiel L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001, 184:682-90.

Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, et al. Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up. *Int J STD AIDS* 2003, 14:417-25.

- Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am* 2008, 22:709-39.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2001, 184:1325-7.
- Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S, HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006, 20:2337-44.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:425-32.
- Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359 : 108-13.
- Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CC. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis* 2001;33:894-896.
- Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, et al. Prevalence, incidence and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:406-11.
- Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol* 2001;80:350-354.
- Dorrucchi M, Suligo B, Serraino D, Tirelli U, Rezza G. Incidence of invasive cervical cancer in a cohort of HIV-seropositive women before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001, 26:377-80.
- El-Ibary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2008, 13:123-132.
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000, 283:1031-7.
- Fontaine J, Hankins C, Mayrand MH, et al. High levels of HPV-16 DNA are associated with high-grade cervical lesions in women at risk or infected with HIV. *AIDS* 2005, 19:785-94.
- Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, et al. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85268 women with AIDS. *Br J Cancer* 2006; 95:642-648.
- Greenblatt RM, Ameli N, Grant RM, Bacchetti P, Taylor RN. Impact of the ovulatory cycle on virologic and immunologic markers in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2000, 181:82-90.
- Harlow SD, Schuman P, Cohen M, et al. Effect of HIV infection on menstrual cycle length. *J AIDS* 2000, 24:68-75.
- Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005, 293:1471-6.
- Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 412-418.
- Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS* 2002;16:1799-1802.
- Heffron R, Donnell D, Rees H et al for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:19-26.
- Heikinheimo O, Lähteenmäki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update*. 2008, 1-11
- Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. *Hum Reprod* 2006;21:2857-2861
- Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:843-849.
- Jamieson DJ, Duerr A, Burk R. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jan, 186:21-7.
- Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006. Link: www.dggg.de.
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie (AGII), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), etc. Stand 6/20088/2010. Link: www.dggg.de
- Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2004, 92:225-31.
- Li RK, Frankel R, Kirkpatrick WR, et al. Mycology, molecular epidemiology, and drug susceptibility of yeasts from vulvo-vaginal candidiasis in HIV-infected women. *Am Soc Microbiol* 1997, 97:270 (Abst F63).
- Lillo FB, Ferrari D, Veglia F et al. Human papilloma-virus infection and associated cervical disease in HIV-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001, 184: 547-551.
- Luque AE, Demeter LM, Reichman RC. Association of human papillomavirus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. *J Infect Dis* 1999, 179:1405-1409.
- Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;23:43-49.
- Massad LS, Ahdieh L, Benning L. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J AIDS* 2001, 27:432-442.
- Massad LS, Evans CT, Wilson TE et al. Contraceptive use among U.S. women with HIV. *J Womens Health* 2007;16:657-66.

- Massad LS, Riester KA, Anastos KM et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 33-41.
- Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, et al. Low incidence of invasive cervical cancer among HIV-infected US women in a prevention program. *AIDS* 2004, 18:109-13.
- Mbulaitwe SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J AIDS* 2003, 32:527-33.
- McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twigg LB, Lucci JA 3rd. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. *Gynecol Oncol*. 2009 Nov 9. [Epub ahead of print]
- Moore AL, Sabin CA, Madge S, Mocroft A, Reid W, Johnson MA. Highly active antiretroviral therapy and cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS* 2002, 16: 927-929.
- Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *JID* 2008, 198:241-9.
- Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer* 2001, 94:753-7.
- Rabkin CS, Biggar RJ, Melbye M, et al. Second primary cancers following anal and cervical carcinoma: Evidence of shared etiologic factors. *Am J Epidemiol* 1992;136:54-58.
- Rebbapragada A, Wachihhi C, Pettengell C, et al. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. *AIDS* 2007, 21:589-98.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010, 11:249-57.
- Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997, 126:689-696.
- Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2003; 188:128-136.
- Schuman P, Sobel J, Ohmit SE, et al. Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1161-1167
- Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management *BMJ. British Medical Journal* 2007, 334:1048-1052
- Shah PN, Smith JR, Wells C, et al. Menstrual symptoms in women infected by the HIV. *Obstet Gynecol* 1994, 83:397-400.
- Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A, et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis* 2002, 29:427-435.
- Sobel JD, Ohmit SE, Schuman P, et al. The evolution of candida species and fluconazole susceptibility among oral and vaginal isolates recovered from human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2001;183:286-293.
- Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:577-86.
- Stringer EM, Giganti M, Carter RJ et al. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. *AIDS*. 2009; 23 Suppl 1:S69-77.
- Stringer EM, Kaseba C, Levy J, A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs. hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197: 144.e1-144.e8.
- Stringer EM, Levy J, Sinkala M et al. HIV disease progression by hormonal contraceptive method: secondary analysis of a randomized trial. *AIDS* 2009;23:1377-82
- Uberti-Foppa C, Origoni M, Maillard M, et al. Evaluation of the detection of human papillomavirus genotypes in cervical specimens by hybrid capture as screening for precancerous lesions in HIV-positive women. *J Med Virol* 1998;56:133-137.
- Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1069-1075.
- Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010, 55:473-82.
- Warren D, Klein RS, Sobel J, et al. A multicenter study of bacterial vaginosis in women with or at risk for HIV infection. *Inf Dis Obst Gyn* 2001, 9:133-141.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *NEJM* 2008, 358:1560-71.
- Watts DH, Spino C, Zaboriski L et al. Comparison of gynecologic history and laboratory results in HIV-positive women with CD4+ lymphocyte counts between 200 and 500 cells/microl and below 100 cells/microl. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999, 5:455-62.
- Watts DH, Springer G, Minkoff H, et al. Occurrence of vaginal infections among HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women: longitudinal findings of the Women's Interagency HIV Study. *J AIDS* 2006, 43:161-168.
- Watts J, Park S, Cohn S et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* 2008, 77: 84 - 90.
- Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, et al. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003, 41:2763-2767.
- Womack JA, Scherzer R, Cole SR et al. Hormonal contraception and metabolic outcomes in women with or at risk for HIV infection. *J AIDS* 2009 :581-7.

21. HIV und Kinderwunsch

ULRIKE SONNENBERG-SCHWAN, MICHAEL WEIGEL

Einleitung

Der Wunsch nach eigenen Kindern ist für viele HIV-positive Menschen zu einem selbstverständlichen Teil der Lebensplanung geworden. Das Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion auf den Partner, die Partnerin oder das Kind kann heute drastisch reduziert, wenn nicht sogar so gut wie ausgeschlossen werden. Die Optionen für Paare mit Kinderwunsch reichen vom Geschlechtsverkehr ohne Kondom bis zur assistierten Reproduktion.

Einen maßgeblichen Einfluss auf die Beratung beim Kinderwunsch hatten die im Januar 2008 veröffentlichten Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für Aidsfragen (Vernazza 2008). Das „EKAF-Statement“ hielt fest, dass HIV-infizierte Personen unter folgenden Voraussetzungen das HI-Virus im sexuellen Kontakt nicht weitergeben:

- die ART wird durch den HIV-infizierten Menschen eingehalten und durch den behandelnden Arzt kontrolliert
- die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze (d.h., die Virämie ist supprimiert)
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern

Die EKAF schließt ein Restrisiko für eine Transmission nicht aus, hält dieses aber für vernachlässigbar klein. Grundlage für diese Einschätzung waren u.a. wenige Längsschnittstudien an heterosexuellen serodiskordanten Paaren. In diesen ereigneten sich keine Infektionen, wenn die Partner unter ART waren bzw. die Viruslast bei unbehandelten Personen unterhalb 1.000 Kopien/ml lag (siehe ART-Kapitel *Prävention*). Bei 62 HIV-diskordanten Paaren (22 Frauen und 40 Männer mit HIV, aber ohne nachweisbare Viruslast unter ART) kam es zwischen 1998 und 2005 durch natürliche Konzeption bei insgesamt 76 Schwangerschaften zu keiner einzigen HIV-Infektion des nicht infizierten Partners (Barreiro 2006+2007).

Mit Blick auf die Kinderwunschbehandlung folgerte die EKAF, dass die Insemination mit aufbereitetem Sperma – im Fall der HIV-Infektion des Mannes – bei vollständig supprimierter Viruslast nicht mehr indiziert sei, wenn sie nur erfolge, um eine HIV-Transmission zu verhindern.

Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie HPTN 052 an 1.763 serodiskordanten überwiegend heterosexuellen Paaren (Cohen 2011) hat sich die Datenlage geändert: Eine frühzeitig einsetzende ART beim HIV-positiven Partner senkte das Transmissionsrisiko um 96 %.

In Deutschland herrscht inzwischen weitgehende Übereinstimmung in der Einschätzung, dass das Risiko einer HIV-Übertragung beim ungeschützten Geschlechtsverkehr unter den von der EKAF genannten Bedingungen drastisch reduziert ist (DAIG 2010). Seit Veröffentlichung des EKAF-Statements realisieren dennoch in Deutschland viele HIV-betroffene Paare ihren Kinderwunsch durch Geschlechtsverkehr ohne Kondom, wenn die Viruslast des HIV-positiven Partners/der Partnerin optimal supprimiert ist und keine Fertilitätsstörungen vorliegen.

In der Kinderwunschberatung sollten die Entscheidungsspielräume des Paares ausführlich besprochen werden. Es gibt deutliche Unterschiede in der individuellen Risikoeinschätzung und im Sicherheitsbedürfnis (van Leeuwen 2008). Ohnehin finden in der Regel jene Paare den Weg in die Beratung, die ein hohes Sicherheitsbedürfnis haben und selbst das geringste Infektionsrisiko ausschließen wollen, oder bei denen Fertilitätsstörungen vorliegen.

Berücksichtigt werden muss auch, dass nicht bei allen Partnern die Viruslast optimal supprimiert ist oder bei einer geringen Viruslast und einem funktionsfähigen Immunsystem noch keine Behandlungsindikation besteht. In diesen Fällen ist die Insemination mit aufbereitetem Spermia – bei vorhandener Fertilität – nach wie vor die Methode der Wahl. Auf Wunsch des Patienten ist aber auch bei noch fehlender Indikation der Beginn einer ART mit dem Ziel der Viruslast-Reduzierung möglich, um den Weg zu einer „natürlichen Konzeption“ zu eröffnen.

Die aktualisierten Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch (Tandler-Schneider 2011) empfehlen zur Behandlung HIV-betroffener Paare verschiedene Wege:

Bei HIV-Diskordanz, ART mit optimal supprimierter Viruslast des HIV-positiven Partners, ohne Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Infektionen und bei Fertilität beider Partner:

- Geschlechtsverkehr ohne Kondom zum optimalen Zeitpunkt
- Geschlechtsverkehr ohne Kondom plus PrEP zum optimalen Zeitpunkt (bei sehr hohem Sicherheitsbedürfnis des Paares)
- Selbstinsemination im Fall der HIV-Infektion der Frau
- Intrauterine Insemination n. Spermaaufbereitung bei HIV-Infektion d. Mannes

Bei HIV-Diskordanz, nachweisbarer Viruslast, ohne ART, bei Vorliegen von Fertilitätsstörungen:

- Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion, bei HIV-positivem Partner nach Spermaaufbereitung und Kryokonservierung

Bei HIV-Konkordanz und erfolgreicher ART, uneingeschränkter Fertilität:

- Geschlechtsverkehr ohne Kondom

Bei HIV-Konkordanz, ohne ART bzw. bei nicht supprimierter Viruslast oder bei Einschränkungen der Fertilität

- Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion

Die Bereitschaft deutscher Kinderwunschzentren zur Behandlung HIV-positiver Frauen mit Kinderwunsch steigt. Einer Umfrage des Bundesverbands reproduktionsmedizinischer Zentren zufolge waren im Dezember 2011 insgesamt 19 reproduktionsmedizinische Zentren und Praxen bereit, HIV-betroffene Paare zu behandeln. 15 davon bieten eine reproduktionsmedizinische Unterstützung für Frauen und Männer an, fünf nur für Frauen und zwei nur für Männer.

Die meisten Paare suchen wegen ihres Kinderwunsches zunächst das HIV-spezifische Beratungs- und Behandlungssystem auf. Im Folgenden werden Vorschläge für das mögliche Vorgehen aufgezeigt.

Beratung bei Kinderwunsch

Stellen sich Patienten oder Patientinnen mit Kinderwunsch vor, sollte die erste Beratung – möglichst mit beiden Partnern – zumindest folgende Aspekte berücksichtigen: Informationen zur notwendigen Diagnostik, die unterschiedlichen Optionen zur Verwirklichung des Kinderwunsches, die psychosoziale und gegebenenfalls die materielle Situation sowie mögliche aktuelle Problemlagen. Die Unterstützung durch Ursprungsfamilie und Freundeskreis sowie die Lebensplanung und Zukunftsperspektive als Familie können eine Rolle spielen.

Sowohl den Erwartungen und Hoffnungen als auch den Ängsten und Befürchtungen der Partner Raum gegeben werden. Auch der bisherige Umgang mit Safer Sex und Kontrazeption kann eine Rolle spielen.

Sehr häufig übersehen wird die zentrale Bedeutung der Elternschaft für MigrantenInnen. Sprach- und Verständnisprobleme auf beiden Seiten, die Nichtwahrnehmung

kultureller Hintergründe und fehlende Akzeptanz von „fremden“ Lebensstilen und –perspektiven können zu Gefühlen von Diskriminierung, Isolation, Hilflosigkeit und Verzweiflung führen.

Eine Kooperation mit Einrichtungen des AIDS-Beratungssystems, Organisationen in der Migrationsarbeit oder Selbsthilfegruppen ist häufig von Vorteil. In mehreren europäischen Projekten zur assistierten Reproduktion bei HIV-Infektion sind PsychologInnen fester Bestandteil der multidisziplinären Teams (Ohl 2005). Belastungen, die im Zusammenhang mit Diagnostik und Behandlung auftreten können, sollten ebenso ernst genommen werden wie Ängste und Befürchtungen der Paare. Dazu kann auch die Angst vor der Infektion des Partners oder der Partnerin gehören (van Leeuwen 2008).

Der Geschlechtsverkehr ohne Kondom zur Realisierung des Kinderwunsches sollte in der Beratung thematisiert werden.

Ist die Frau HIV-infiziert, sollte auch die Prophylaxe der vertikalen Transmission, die ART während der Schwangerschaft und mögliche Umstellungen einer ART eingehend besprochen werden. HIV-positive Frauen schätzen das Transmissionsrisiko häufig als zu hoch ein, was sich auch auf den Kinderwunsch auswirkt. In einer französischen Untersuchung hatten nur 26 % der Frauen, die das Infektionsrisiko für ihr Kind als „sehr hoch“ einschätzten, einen Kinderwunsch im Vergleich zu 43 % der Frauen, die das Risiko für „sehr gering“ hielten (Heard 2007).

Wenn Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Fertilität bei einem oder beiden Partnern vorliegen oder innerhalb von 6 bis 12 Monaten keine Schwangerschaft eintritt, sollte eine differenzierte Abklärung der Fertilität erfolgen. Diese kann auf Wunsch des Paares auch schon früher angeboten werden.

Ein Beratungsangebot an ein Paar mit Kinderwunsch ist auch begleitend zu einer Kinderwunschbehandlung in vielen Fällen hilfreich.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion des Mannes

Die Aufbereitung des Spermas HIV-infizierter Männer wurde 1987 zum ersten Mal vorgestellt und 1992 publiziert (Semprini 1987, 1992). 1989 wurden in Italien und 1991 in Deutschland die ersten Inseminationen HIV-negativer Frauen mit dem aufbereiteten Sperma ihrer HIV-infizierten Partner durchgeführt. Seither wurden in zahlreichen Ländern Zentren gegründet, um betroffenen Paaren medizinische und psychosoziale Beratung und Unterstützung anzubieten. Internationale Daten zur Sicherheit reproduktionsmedizinischer Behandlungen mit aufbereitetem Sperma sind inzwischen umfangreich. In Italien wurden von 1989 bis 2005 unterschiedliche Methoden bei 732 HIV-negativen Frauen in über 2.500 Zyklen eingesetzt. CREAThE, ein europäischer Zusammenschluss reproduktionsmedizinischer Zentren, beobachtete bei 3.390 Zyklen keine einzige mütterliche Infektion (Bujan 2007). Viele weitere Studien zeigten Sicherheit und Effektivität dieser Methoden (Sauer 2005, Nicopoullos 2010, Vitorino 2011).

Die optimale, standardisierte Spermaaufbereitung sowie die Testung gewährleisten heute ein Höchstmaß an Sicherheit. Paare, bei denen nur der Mann HIV-infiziert ist, werden in Deutschland in mehreren reproduktionsmedizinischen Einrichtungen behandelt. Zur Etablierung der Methode trugen auch die 2001 erstmals veröffentlichten und 2007/2011 vollständig überarbeiteten Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur assistierten Reproduktion bei HIV-diskordanten Paaren bei (Tandler-Schneider 2011).

Die assistierte Reproduktion nach Spermaaufbereitung wird immer häufiger nur dann durchgeführt, wenn Fertilitätsstörungen vorliegen oder die Bedingungen des EKAF-Statements nicht gegeben sind.

Das Nativ-Ejakulat besteht hauptsächlich aus drei Fraktionen: Spermatozoen, Seminalplasma und nukleären Begleitzellen. HIV-Progenom und Virus wurden bisher im Seminalplasma und den nukleären Begleitzellen (Vorläuferzellen der Spermato-genese und weiße Blutzellen) nachgewiesen, in Einzelfällen auch in immobilisierbaren Spermien. Viele Studien weisen darauf hin, dass vitale, motile Spermazellen nicht als Virusträger in Betracht kommen (Weigel 1999, Pena 2003, Gilling-Smith 2003). Motile Spermien können durch standardisierte Aufbereitungstechniken isoliert werden. Die Methode der Spermaaufbereitung wird in den o.g. Empfehlungen detailliert dargestellt.

Reproduktionsmedizinische Behandlung

Entscheidet sich ein Paar für eine reproduktionsmedizinische Behandlung, erfolgt in interdisziplinärer Kooperation eine umfassende Diagnostik (siehe Tabelle 1, nach Tandler-Schneider 2011), am besten ortsnah.

Tabelle 1: Basisdiagnostik der Partner bei HIV-Diskordanz

Anamnese, medizinische und psychosoziale Vorgeschichte	
Gynäkologische Diagnostik	Palpation, Sonografie, Tubenfaktorprüfung (Hysterocontrastsonographie, ggf. Laparoskopie) endokrinologische Diagnostik (E2, LH, P, DHEAS, FSH, Testosteron, SHBG, TSH, AMH) Zervixabstrich (PAP, Chlamydien-PCR) Serologie (Röteln, Varizellen, TPHA, CMV, HBV, HCV)
HIV-spezifische/allgemeinmedizinische Diagnostik	Ultrasensitive HIV-PCR, ggf. Resistenztestung; Lymphozytendifferenzierung, CD4/CD8-Zellen Blutbild, GOT, GPT, γ -GT, Glukose, Kreatinin HIV-AK-Test des seronegativen Partners/der Partnerin; HIV-PCR vor und nach Aufbereitung der Spermien zur IUI/ICSI, ggf. Kryokonservierung von HIV-freien Spermien
Andrologische Diagnostik	2 Spermioogramme Bei pathologischem Befund evtl. • Ejakulatkultur • Sonographie, ggf. endokrinologische Diagnostik Serologie (HBV, HCV, TPHA), bei Bedarf Abstrich auf HPV, GO, Chlamydien-PCR im Urin

Anschließend oder parallel dazu nimmt das Paar mit der in Frage kommenden reproduktionsmedizinischen Einrichtung Kontakt auf, wo die weiteren Schritte von der Aufbereitung und Testung des Spermas bis zur Kinderwunschbehandlung durchgeführt werden (Tandler-Schneider 2011).

Bei HIV-diskordanten Paaren werden die aufbereiteten getesteten Spermien in drei verschiedenen Verfahren eingesetzt: Von der intrauterinen Insemination (IUI), bei der die aufbereiteten Spermien wenige Stunden vor dem Eisprung mit einem dünnen Katheter in Gebärmutter und Eileiter eingebracht werden, über die in-vitro-Fertilisation (IVF) bis zum aufwendigsten Verfahren, der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI). IVF und ICSI sind Verfahren der extrakorporalen Befruchtung, die Eizelle wird also außerhalb des Mutterleibes befruchtet.

Um Kosten und Zeitaufwand zu minimieren, sollten alle notwendigen Untersuchungen und Behandlungen (Zyklusmonitoring, Hormonsubstitution) in Kooperation vor Ort durchgeführt werden.

Das Behandlungsverfahren richtet sich nach den gynäkologischen und andrologischen Befunden sowie den Wünschen des Paares. Mehrere Studien weisen auf eine eingeschränkte Spermaqualität HIV-infizierter Männer hin. Eine Verschlechterung der Spermaqualität unter ART wurde beobachtet (Duloust 2002, Nicopoulos 2004, Bujan 2007), allerdings ist die Datenlage nicht konsistent (Vernazza 2008). ICSI ist häufig die Methode der Wahl.

Über folgende wichtige Aspekte sollten die Paare aufgeklärt werden:

- Auch mit den aufwendigsten Verfahren ist eine Virusübertragung auf die gesunde Partnerin nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Das Risiko ist allerdings hypothetisch und nicht mehr bezifferbar.
- Aufwand und Belastung, aber auch die Kosten unterscheiden sich je nach Verfahren deutlich: Eine einzelne Behandlung kann zwischen 400 und 4.000 Euro kosten. Seit Ende 2010 haben verheiratete Paare einen Anspruch auf anteilige Kostenersatzung seitens der gesetzlichen Krankenkassen bei reproduktionsmedizinischer Unterstützung (50 % der Kosten für maximal drei Behandlungen, Bundesanzeiger 2010). Es werden 8 Inseminationen im unstimulierten Zyklus, 3 Inseminationen im stimulierten Zyklus und 3 IVF- oder ICSI-Zyklen zur Hälfte übernommen.
- Allerdings können auch die aufwendigsten Techniken einen Behandlungserfolg selbst nach mehreren Behandlungen nicht garantieren.
- Sehr selten entscheiden sich Paare für eine donogene Insemination (Befruchtung mit Spender-Samen), wenn gravierende Fertilitätsstörungen beim HIV-positiven Partner die assistierte Reproduktion ausschließen.
- Paare, bei denen ein Partner HIV-infiziert ist, haben in Deutschland – wie auch andere Menschen mit schweren chronischen Erkrankungen – so gut wie keine Chance auf eine Adoption.

Die Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP)

Ein relativ neuer Behandlungsansatz ist die PrEP bei negativen Partnerinnen HIV-positiver Männer. Eine erste Studie wurde in 2004 in der Schweiz initiiert (Vernazza 2005+2006). Nur während der fruchtbaren Tage führen die Paare Geschlechtsverkehr ohne Kondom durch. Bei positivem LH-Test nimmt die Frau eine Tablette Tenofovir ein, 24 Stunden später eine zweite. Zwölf Stunden danach sollte dann der Geschlechtsverkehr stattfinden. Voraussetzung ist eine dauerhaft supprimierte Viruslast sowie der Ausschluss sexuell übertragbarer Erkrankungen. Die Akzeptanz des Verfahrens bei den Paaren ist hoch. Seit 2004 wurden 75 % von 46 Frauen unter einer PrEP schwanger, 26 % davon schon beim ersten Versuch. Eine HIV-Infektion fand in keinem Fall statt (Vernazza 2011). Die positiven Erfahrungen aus der Schweiz waren Anlass für mehrere deutsche Zentren und Schwerpunktpraxen, Paare über die Möglichkeit der PrEP zu informieren. Aufgrund des bisher geringen Umfangs an belastbaren Daten ist die Aussagefähigkeit der Ergebnisse nach wie vor eingeschränkt. Angesichts der drastischen Senkung des Transmissionsrisikos bei erfolgreich supprimierter Viruslast ist keine statistische Aussage mehr möglich, ob die PrEP in diesen Fällen noch einen zusätzlichen Schutz bietet. Sie scheint damit vor allem eine Option für Paare zu werden, die ein ausgesprochen hohes individuelles Sicherheitsbedürfnis haben.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion der Frau

Auch für viele HIV-positive Frauen ist der Wunsch nach einem Kind selbstverständlich geworden (Fiore 2008, Loutfy 2009). Heard (2007) stellte fest, dass sich 32 % der HIV-positiven Frauen im reproduktiven Alter in Frankreich ein Kind wünschen. Liegen bei einer HIV-positiven Frau keine Fertilitätshindernisse vor, wird heute in der Beratung der Geschlechtsverkehr ohne Kondom zum optimalen Zyklusstermin

als Option diskutiert, wenn die im EKAF-Statement genannten Voraussetzungen gegeben sind. Für Paare mit einem sehr hohen Sicherheitsbedürfnis ist die Selbstinsemination eine Alternative. In einigen Zentren wird die PrEP auch den negativen Partner HIV-positiver Frauen angeboten.

Die Empfehlungen für die Diagnostik im Rahmen der Kinderwunsch-Beratung sind in Tabelle 1 aufgeführt. Ob zuvor eine Fertilitätsdiagnostik durchgeführt wird, liegt im Ermessen des Paares. Der erste Schritt ist die Bestimmung des Ovulationszeitpunkts (z.B. mittels kontrazeptiver Computersysteme oder Zyklotest-Stäbchen). Bei regelmäßigem Zyklus empfiehlt sich die Führung einer Basaltemperaturkurve (ab etwa drei Monate vor Beginn der Selbstinsemination). Im Einzelfall muss die Ovulation medikamentös unterstützt werden.

Eine Selbstinsemination sollte nicht öfter als zweimal pro Zyklus versucht werden, da bei häufigeren Versuchen der Gehalt des Ejakulats an reifen motilen Spermien geringer wird. Außerdem kann das Paar durch Planungsaufwand und Termindruck einer verstärkten psychischen Belastung ausgesetzt sein.

Zur Insemination selbst wird das Ejakulat entweder mit einem invertiert eingeführten spermizidfreien Kondom – nach geschütztem Geschlechtsverkehr – oder z. B. mittels Portiokappe, Vaginalapplikator oder Spritze in die Vagina eingebracht.

Fertilitätsstörungen

Fertilitätsstörungen treten bei HIV-infizierten Frauen häufiger auf als bei nicht infizierten Frauen, z.B. infolge von Infektionen des oberen Genitaltraktes (Sobel 2000) oder nach Eingriffen wegen zervikaler intraepithelialer Neoplasien (Gilles 2005). In diesen Fällen kommen – je nach Art der Einschränkung – ebenfalls Methoden der assistierten Reproduktion in Betracht. Mehrere Studien weisen auf eine erhöhte Rate von Fertilitätsstörungen (Ohl 2005, Gingelmaier 2010) und eine geringere Erfolgsrate im Vergleich zum HIV-negativen Kontrollkollektiv hin (Coll 2006) hin. Als Ursache kommt eine Depletion der mitochondrialen DNA in den Eizellen in Frage (Garrabou 2006, Lopez 2008). Gesicherte Daten zu Zusammenhängen zwischen ART und Fertilitätsstörungen bei Frauen gibt es bisher nicht (van Leeuwen 2006).

Ziel der reproduktionsmedizinischen Maßnahme sollte die Verhinderung höhergradiger Mehrlingschwangerschaften sein. Das deutsche Embryonenschutzgesetz begrenzt allerdings Anzahl und Reifezustand der Embryonen, die transferiert werden können. Damit kann die Erfolgsrate bei IVF und ICSI reduziert sein. Einige Paare wählen den Weg Zentren in Nachbarländern wie Straßburg oder Brüssel. In jedem Fall empfiehlt sich eine vorherige Kontaktaufnahme, da sich die Zugangsvoraussetzungen sehr unterscheiden.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion beider Partner

Sind beide Partner HIV-infiziert, kann der Geschlechtsverkehr ohne Kondom eine Option zur Verwirklichung des Kinderwunsches sein. Eine mögliche Superinfektion (ggf. mit Resistenzen) sollte thematisiert werden. Sie ist nach derzeitigem Kenntnisstand jedoch eher selten, vor allem, wenn beide Partner erfolgreich antiretroviral behandelt werden (Willberg 2008). Ist bei einem Partner die Fertilität eingeschränkt, wird eine reproduktionsmedizinische Behandlung in Deutschland aus ethischen und juristischen Gründen derzeit noch kontrovers diskutiert. Die neuen Deutsch-Österreichischen Empfehlungen sehen einen grundsätzlichen Ausschluss dieser Paare von der reproduktionsmedizinischen Behandlung als nicht gerechtfertigt an und legen eine individuelle Beratung und Entscheidung nahe (Tandler-Schneider 2011). Bisher sind aber nur wenige reproduktionsmedizinische Einrichtungen in Deutschland zur Behandlung HIV-konkordanter Paare bereit.

Zusammenfassung und Ausblick

HIV-betroffenen Paaren stehen heute verschiedene Wege zur Verwirklichung des Kinderwunsches zur Verfügung. Mit dem EKAF-Statement ist der Geschlechtsverkehr ohne Kondom bei dauerhaft supprimierter Viruslast des betroffenen Partners zu einer immer häufiger diskutierten Option geworden. Unserer Erfahrung nach wählen viele Paare diesen Weg, ohne eine spezialisierte Beratungseinrichtung aufzusuchen. Beratung und reproduktionsmedizinische Unterstützung werden eher angefragt, wenn mehrere Versuche, schwanger zu werden, erfolglos verlaufen sind Fertilitätsprobleme bereits bekannt oder die Befürchtungen hinsichtlich eines Infektionsrisiko für den nicht betroffenen Partner/die Partnerin groß sind.

Die Beratung und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch findet in Deutschland stark dezentralisiert statt. Vorteilhaft wäre die Einrichtung eines bundesweiten Registers, in dem Daten zu den verschiedenen Vorgehensweisen und Behandlungen gesammelt werden können.

Die Erfahrungen der letzten Jahre belegen die Sicherheit der assistierten Reproduktion mit aufbereitetem Spermia HIV-infizierter Männer. Immer mehr reproduktionsmedizinische Zentren bieten inzwischen eine Behandlung an. Serokonkordante Paare haben in Deutschland noch immer eher selten Zugang zu Fertilitätsdiagnostik, Beratung und Behandlung.

Adressen

Die reproduktionsmedizinische Behandlung bei HIV-betroffenen Paaren ist in Deutschland in mehreren Zentren möglich. Weitere Informationen bei:

Ulrike Sonnenberg-Schwan, Tel.: 089/43766972,
email: ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de

Prof. Dr. med. Michael Weigel, Frauenklinik Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt.
Tel.: 09721/720-2130, email: mweigel@leopoldina.de

Dr. med. Andreas Tandler-Schneider, Fertility Center Berlin, Spandauer Damm 130,
14050 Berlin. Tel.: 030/30354937, email: info@fertilitycenter-berlin.de

Literatur

- Al-Khan A, Colon J, Palta V, et al. Assisted reproductive technology for men and women infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 195-200.
- Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J AIDS* 2006; 43:324-6.
- Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, Soriano V. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? *Hum Reprod* 2007; 9: 2353-58.
- Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and Efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREATHe network. *AIDS* 2007; 21:1909-1914.
- Bundesanzeiger Nr. 182 (S. 4003) vom 1.12.2010: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung: Anspruch auf Leistungen gemäß §27a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bei HIV-betroffenen Paaren.
- Cohen MS, Chen YC, McCauley M, Gamble T, Hosseiniour MC et al. Prevention of HIV-1-Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505, August 2011
- Coll O, Suy A, Figueras F, et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006; 20:121-3.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Erneute DAIG-Stellungnahme zum EKAF-Statement zur Infektiosität von antiretroviral behandelten HIV-Patient. www.daignet.de/site-content/news-und-presse/newsmeldungen/aktuelle-newsmeldungen-1/DAIG-Stellungnahme-zu-EKAF-Okt-2010.pdf; 2010.
- Duloust E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002; 17: 2112-8.
- Fiore S, Heard I, Thorne C, et al. Reproductive experience of HIV-infected women living in Europe. *Hum Reprod* 2008; 23:2140-4.
- Frodsham LC, Smith JR, Gilling-Smith C. Assessment of welfare of the child in HIV positive couples. *Hum Reprod* 2004; 19: 2420-3.
- Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13: 307-13.

- Gingelmaier A, Wiedenmann K, Sovric M, et al. Consultations of HIV-infected women who wish to become pregnant. *Arch Gynec Obstet* 2010 Dec. 17. Pub ahead of print
- Grant RM et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *NEJM* 2010, 363:2587-99
- Heard I, Sitta R, Lert F, et al. Reproductive choice in men and women living with HIV: evidence from a large representative sample of outpatients attending Franech hospitals (ANRS-EN12-VESPA Study). *AIDS* 2007, 21 (suppl 1): 77-82.
- López S, Coll O, Durban M. Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women. *Antivir Ther* 2008, 13:833-8.
- Loutfy RM, Hart TA, Mohammed SS, et al. Fertility desires and intentions of HIV-positive women of reproductive age in Ontario, Canada: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 2009, 12/e7925; 1-10.
- Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997, 349: 850-1.
- Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with HIV infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 1748-50.
- Nicopoulos JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Human Reproduction* 2004, 19: 2289-97.
- Nicopoulos JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, Gilling-Smith C. A decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome. *Hum Reprod* 2010, 25: 1869-76
- Ohl J, Partisani M, Wittmer C, et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women with assisted reproduction. *Hum Reprod* 2005, 20:3136-40.
- Okwundu CI, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1:CD007189.
- Ryder RW, Kamenga C, Jingu M et al. Pregnancy and HIV-1 serostatus: additional experience at an HIV-1 counselling centre in the Democratic Republic of Congo. *Tropical Medicine and International Health* 2000, 5:482-87.
- Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. *Reprod BioMed Online* 2005; 10: 135-140.
- Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2007, 22 :772-777.
- Semprini AE, Vucetich A, Morandi E, et al. Removal of p18 immunoreactive cells from the semen of HTLV-III/LAV seropositive men. *Colloque INSERM* 1987; 154:462.
- Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992, 340: 1317-9
- Semprini AE. European clinical experience with assisted reproductive technology in HIV-discordant couples. Annual WHIN Meeting & Symposium 2005, San Juan, Puerto Rico. http://depts.washington.edu/cfas/WHIN2005_sanjuan/semprini
- Semprini AE, Hollander LH, Vucetich A, Gilling-Smith C. Infertility treatment for HIV-positive women. *Womens' Health* 2008, 4: 369-82.
- Sobel JD. Gynecologic infections in HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1225-33.
- Sonnenberg-Schwan U. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen. In: Bogner, J., Grubert TA(Hrsg.): HIV und Schwangerschaft. 4. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2008.
- Sonnenberg-Schwan U, Weigel M, Jäger H, Hollander L. Die Projekte zur assistierten Reproduktion bei HIV: Zugang, Angebote und Ergebnisse im europäischen Vergleich. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS – die Auseinandersetzung geht weiter. Verlag moderne industrie 2002: 319-4.
- Tandler-Schneider A, Sonnenberg-Schwan U, Gingelmaier A, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch 2011. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20HIV%20Paare%20Kinderwunsch%2010_2011.pdf
- Thornton AC, Romanelli F, Collins JD. Reproduction decision making for couples affected by HIV: a review of the literature. *Topics in HIV Medicine* 2004; 12: 61-6. <http://www.iasusa.org/pub/topics/2004/issue2/61.pdf>.
- van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, et al. Reproduction and fertility in HIV type-1 infection. *Hum Reprod* 2007, 13, 197-206.
- van Leeuwen E, Visser M, Prins JM, Nieuwkerk PT, van der Veen F. HIV couples' anxiety and risk taking during ART. *Fertil Steril* 2008, 90:456-8.
- Vandermaelen A, Englert Y. Human immunodeficiency virus serodiscordant couples on highly active antiretroviral therapies with undetectable viral load: conception by unprotected sexual intercourse or by assisted reproduction techniques? *Hum Reprod* 2010, 25: 374-79.
- Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, et al. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006, 20: 635-6.
- Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Meurer A et al. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011, 25:2005-8.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008; 89:5, 165-169.
- Vitorino RL, Grinsztajn BG, Ferreira de Andrade CA et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertility and Sterility*, Vol. 95, Issue 5, 1684-1690, April 2011.
- Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, et al. Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 41: 2648-52.
- Weigel M. Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Optionen der Reproduktionsmedizin. In: Bogner J, Grubert TA (Hrsg.) HIV und Schwangerschaft. 4. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2008.
- Willberg CB et al. Immunity to HIV-1 is influenced by continued natural exposure to exogenous virus. *PLoS Pathogens* 4 (10): e1000185, 2008.

22. Schwangerschaft und HIV

Therapie der Mutter und Prophylaxe für das Neugeborene

MECHTHILD VOCKS-HAUCK

Einleitung

Die HIV-Infektion des Neugeborenen ist in Westeuropa und den USA seit der Einführung der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe und der elektiven Sectio selten geworden. Während die perinatale HIV-Transmissionsrate in Europa Anfang der 90er Jahre noch bei etwa 15 % lag, beträgt sie heute nur noch weniger als 2 % (Connor 1994, Jasseron 2008, Townsend 2008). HIV-Infektionen post partum sind vermeidbar, sofern HIV-infizierte Mütter nicht ohne Prophylaxe stillen. Seit der Einführung der Transmissionsprophylaxe hat sich auch die Therapie der HIV-Infektion gewandelt. Eine Schwangerschaft gilt heute nicht mehr als Kontraindikation für eine ART (Agangi 2005, CDC 2011). Im Folgenden werden die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft zusammengefasst (DAIG 2011). Berücksichtigt werden auch amerikanische und europäische Leitlinien (CDC 2011, EACS 2011). Ständig aktualisierte Empfehlungen finden sich auch unter www.europeanidsclinicalociety.org/guidelines.asp oder www.AIDSinfo.nih.gov.

ART in der Schwangerschaft

Beginn der ART während der Schwangerschaft

Zu unterscheiden ist zwischen Frauen mit und ohne eigene Therapieindikation. Bei mütterlicher Indikation wird in der Regel sofort oder nach der Embryonalzeit in der Schwangerschaftswoche 13 + 0 begonnen. Bei fehlender mütterlicher Indikation (also ausschließlicher Transmissionsprophylaxe und niedriger Viruslast) wird in Deutschland der Beginn ab 28 + 0 bzw. 12 Wochen vor Entbindung empfohlen, bei hoher Viruslast von über 100.000 Kopien/ml schon ab der 24. Schwangerschaftswoche (DAIG 2011). Nach den europäischen und amerikanischen Leitlinien sollte die HIV-Prävention schon ab dem zweiten Trimenon beginnen (EACS 2011, CDC 2011). Über Therapieindikation und -auswahl wird wie bei nicht schwangeren Frauen entschieden. Da die CD4-Zellzahl in der Schwangerschaft physiologischerweise um etwa 10–20 % erniedrigt ist, sollten die Schwellenwerte für den Behandlungsbeginn nach oben korrigiert werden.

Symptomfreie Patientinnen sollten mit der ART unterhalb von 350 CD4-Zellen/ μ l beginnen (DAIG 2011). Vor Therapiebeginn sollte ein Resistenztest und ggf. eine Subtypisierung durchgeführt werden. Generell ist zu beachten,

- dass trotz fehlender Zulassung auch andere NRTIs als AZT, sofern Resistenztest und erwartete Toxizität dem nicht entgegenstehen, Bestandteil sein können und dass Efavirenz wegen möglicher Teratogenität im ersten Trimenon, aber auch die Kombination DDI + D4T vermieden werden sollten.

Mit einer Virussuppression auf < 50 Kopien/ml wird eine Transmission unwahrscheinlich. In diesen Fällen kann auf eine intrapartale intravenöse Transmissionsprophylaxe mit AZT verzichtet werden (DAIG 2011, EACS 2011) (siehe unten).

Tabelle 1: Besonderheiten der ART in der Schwangerschaft

Risikoaufklärung: Nur AZT ist zur perinatalen Transmissionsprophylaxe zugelassen
 Resistenztestung, ggf. HIV-Subtypisierung
 Kein Efavirenz (Sustiva®) im ersten Trimenon (Teratogenität)
 Kein D4T+DDI (Zerit®+Videx®) wegen Mitochondriopathie
 Erhöhte Toxizität von Nevirapin bei Frauen mit einer CD4-Zellzahl >250/μl
 Erhöhte Toxizität bei Kombinationstherapie, daher einmal pro Monat Kontrolle von Laktat, Leberwerten, Viruslast, CD4-Zellzahl
 Plasmaspiegelbestimmung und eventuell Dosisanpassung

ART-Fortführung während der Schwangerschaft

HIV-infizierte Frauen, bei denen eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sind bereits häufig antiretroviral vorbehandelt. Wenn die Schwangerschaft **nach** dem ersten Trimenon diagnostiziert wird, sollte die bestehende ART in der Regel fortgesetzt werden.

Frauen, bei denen die Schwangerschaft **während** des ersten Trimenons diagnostiziert wird, sollten über Nutzen und Risiken der Therapie in diesem Zeitraum aufgeklärt werden. Insbesondere bei reduziertem Immunstatus wird die ART bei sorgfältigen Laborkontrollen und Ultraschalldiagnostik weitergeführt. Die embryonale Toxizität scheint insgesamt gering zu sein (Joao 2010, Antiretroviral Pregnancy Registry 2011, Watts 2011). Allerdings sollte auf einige potentiell embryotoxische Substanzen in der Frühschwangerschaft verzichtet werden (siehe oben Tabelle 1).

Therapieunterbrechung im ersten Trimenon

Frauen, die ihre ART während der Schwangerschaft z. B. wegen einer Hyperemesis unterbrechen müssen, sollten sie erst dann wieder aufnehmen, wenn zu erwarten ist, dass die Medikamente wieder toleriert werden. Alle Medikamente – mit Ausnahme der NNRTIs – werden gleichzeitig ab- und wieder angesetzt (s.u.).

In anderen Fällen – gerade wenn die Schwangerschaft sehr früh diagnostiziert wird – mag die Furcht vor möglichen embryotoxischen Wirkungen zu einer Unterbrechung der ART bis nach dem ersten Trimenon führen. Es gibt indes Hinweise darauf, dass nach Therapieunterbrechung in der Schwangerschaft die vollständige Virus-suppression im weiteren Verlauf erschwert sein kann (Liuzzi 2006) und das Transmissionsrisiko erhöht ist (Galli 2009).

Eine ständig aktualisierte Zusammenfassung zu antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft findet sich im Internet unter www.AIDSinfo.nih.gov.

Wird die ART unterbrochen, sollten NRTIs und PIs gleichzeitig ab- und wieder angesetzt werden, um Resistenzen zu vermeiden. Wegen des meist nicht exakt zu bestimmenden Schwangerschaftsalters wird der Wiederbeginn meist auf die Zeit nach SSW 13 + 0 terminiert. Aufgrund ihrer langen Halbwertszeit sollten NNRTIs bis zu drei Wochen vor den NRTIs abgesetzt werden; alternativ kann der NNRTI vorher durch einen geboosterten PI ersetzt werden. Wegen des komplizierten Unterbrechungsmodus wird eine Nevirapin-haltige Therapie jedoch in der Praxis meist fortgesetzt. Neuralrohrdefekte durch Efavirenz können in den ersten 6 Embryonalwochen entstehen.

Kombinationstherapie für die Zeit der Schwangerschaft

Die HIV-Therapie und/oder Prävention der vertikalen HIV-Transmission besteht aus einer Kombinationstherapie von zwei NRTI und einem geboosterten PI bzw. einem NNRTI. Die Prävention wird in den verschiedenen Empfehlungen ab dem zweiten Trimenon (CDC 2011) bzw. der SSW 24–28 + 0 bis hin zum vertretbaren Spätstart

in der 32+0 SSW bei sehr niedriger Viruslast empfohlen (DAIG 2011). Die Abwägung des Teratogenitätsrisikos gegen das Risiko der perinatalen HIV-Transmission muss vor der Entscheidung sorgfältig vorgenommen werden. Der Ansatz der frühen Therapieempfehlung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass die Dauer der Suppression der Virusreplikation das Transmissionsrisiko noch weiter zu senken vermag (Read 2010, Tubiana 2010).

Bei einer Viruslast unter 1.000 Kopien/ml lässt sich der Vorteil einer Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung nicht mehr nachweisen (Townsend 2008). Daher ist in den USA bei einer Viruslast von unter 1.000 Kopien/ml unter ART sowie den meisten europäischen Ländern für Frauen unter ART und nicht nachweisbarer Viruslast (kleiner 50 Kopien/ml), bei denen keine geburtshilflichen Komplikationen erwartet werden, eine vaginale Entbindung möglich. Die Rate vaginaler Entbindungen nimmt in Westeuropa zu und erreicht inzwischen ca. 40 % (Rodrigues 2006, Townsend 2008, Boer 2010). Auch in Deutschland werden immer mehr HIV-positive Frauen vaginal entbunden.

Therapiemonitoring

CD4-Zellzahl und Viruslast sollten monatlich bestimmt werden. Dies gilt auch für Hämoglobin zum Ausschluss einer AZT-assoziierten Anämie, Transaminasen wegen einer potentiellen Lebertoxizität besonders bei Hepatitis B- oder C-Koinfektionen sowie Laktat Spiegel zur frühzeitigen Erkennung von Laktatazidosen. Wenn mit PIs behandelt wird, sind besonders die Blutglukosespiegel engmaschig zu kontrollieren (El Beitune 2006, Snijdewind 2011). Resistenzen und Plasmaspiegel werden bestimmt bei Therapiebeginn und -versagen.

Besonderheiten der HIV-Prophylaxe/Therapie in der Schwangerschaft

Wegen der potentiellen Embryotoxizität und des veränderten hepatischen Metabolismus in der Schwangerschaft sowie z.T. erniedrigten Plasmaspiegeln sind einige Regeln zu beachten (CDC 2011) (Tabelle 2). Wichtig ist, dass bei nachweisbarer Plasmavirämie in jedem Fall eine Resistenzprüfung veranlasst wird. Eine AZT-Resistenz wurde bei ca. 17 % derjenigen Frauen, die zwischen 1991 und 1996 eine AZT-Monoprohylaxe erhielten, in der Schwangerschaft nachgewiesen (Palumbo 1991). Bei bis zu 23 % der perinatal HIV-infizierter Kinder wurden im Jahre 2006 Resistenzmutationen diagnostiziert, die zukünftige Therapieoptionen einschränken und damit möglicherweise die Prognose verschlechtern (Vignoles 2007).

Hepatitis B- und/oder C-Koinfektion

Als Backbone sollte bei einer HBV-Koinfektion vorzugsweise eine NRTI-Kombination aus Tenofovir und FTC/3TC eingesetzt werden (Shi 2010). Das Neugeborene wird innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt aktiv und passiv gegen Hepatitis B immunisiert.

Eine HCV-Koinfektion kann in der Schwangerschaft nicht behandelt werden, da Interferon in der Schwangerschaft kontraindiziert und Ribavirin embryo- und fetotoxisch ist (FDA Schwangerschaftskategorie X).

Hepatitis-Koinfektionen können mit einer erhöhten Lebertoxizität der ART einhergehen (Snijdewind 2011). Daher wird empfohlen, eine potentielle Lebertoxizität etwa vierwöchentlich zu überprüfen (CDC 2011, DAIG 2011).

Der Geburtsmodus bei beiden Koinfektionen wird ausschließlich nach HIV-Kriterien entschieden.

HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

NRTIs (Nukleosidanaloga)

Nukleosidanaloga sind plazentagängig und können toxische Schäden bei Mutter und Kind verursachen. Nach den bisherigen Erfahrungen sind dies vor allem Anämien, Neutropenien und (bei Kombinationen) die Laktatazidose. Für NRTIs wie AZT, 3TC, D4T und Abacavir kann nach der bisherigen Datenlage festgestellt werden, dass die Teratogenität sicher nicht mehr als zweifach ansteigt (Antiretroviral Pregnancy Registry 2011). Die meisten Erfahrungen gibt es mit AZT. Nachbeobachtungen von mehr als 20.000 Kindern, die eine AZT-Prophylaxe erhalten hatten, ergaben keine gravierenden Nebenwirkungen. Eine Analyse der Todesursachen von 223 Kindern, die innerhalb der ersten fünf Lebensjahre verstarben, konnte medikamentenbedingte Ursachen ausschließen (The Perinatal Safety Review Working Group 2000). Auch andere Studien fanden keine Schädigung der mitochondrialen DNA oder neurologische Entwicklungsstörungen bei HIV-exponierten Kindern nach ART (Alimenti 2006, Brogly 2010, Williams 2010).

Im Gegensatz dazu zeigte eine prospektive Untersuchung von 2.644 ART-exponierten, nicht-infizierten Kindern in 0,26 % neurologische Symptome bei persistierender mitochondrialer Dysfunktion (Barret 2003). Als Zeichen einer Neurotoxizität galten Verzögerungen akustisch evozierter Potentiale (Poblano 2004), ferner unspezifische Veränderungen in zerebralen MRTs der perinatal mit AZT und 3TC exponierten Kinder (Tardieu 2005). Erhöhte Laktatwerte, Beeinträchtigungen der Hämatopoese und andere metabolische Veränderungen im Sinne eines Hyperlaktatämiesyndromes lassen sich bei Kindern noch lange nach Beendigung der antiretroviralen Prophylaxe nachweisen (ECS 2004, Vigano 2010, Brogly 2011). Schwere Mitochondriopathien wurden unter D4T+DDI beobachtet. Tenofovir und FTC erwiesen sich als gut plazentagängig (Hirt 2009a+b). Die tierexperimentell nachgewiesene Fetotoxizität von Tenofovir wurde in klinischen Beobachtungen an pränatal Tenofovir-exponierten Kindern nicht bestätigt (Linde 2010, Vigano 2010, Mora 2012).

NNRTIs

Nevirapin wurde erfolgreich in der perinatalen Prävention eingesetzt, vor allem in Kombination mit AZT. Wegen der erhöhten Lebertoxizität in den ersten 18 Behandlungswochen bei Frauen mit einer CD4-Zellzahl über 250/µl sollte die Behandlung engmaschig überwacht werden (Boehringer 2004). Nevirapin sollte bei schwangeren Frauen mit über 250 CD4-Zellen/µl nur unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt werden (CDC 2011). In einer retrospektiven Studie traten bei 197 schwangeren Frauen in 5,6 % toxische Nebenwirkungen auf, die in 3,6 % zum Absetzen führten (Joao 2006). Eine andere Studie fand allerdings kein erhöhtes Risiko einer Lebertoxizität in der Schwangerschaft durch Nevirapin (Quyang 2010). Unter Nevirapin entwickeln sich selbst bei Ein- oder Zweimalgabe in mehr als 20 % Resistenzmutationen (Flys 2005). Zwar können diese durch die zusätzliche Gabe von z.B. Tenofovir und FTC um 50 % und mehr reduziert werden (Chi 2007, Lehman 2009), doch wird die intrapartale Einmalgabe von Nevirapin bei schwangeren Frauen unter ART von CDC und EACS nicht mehr empfohlen. In den Fällen, in denen die Mutter in weniger als zwei Stunden nach der Nevirapin-Gabe entbindet oder in denen kein Nevirapin gegeben wurde, erhält das Neugeborene sofort nach der Geburt eine Dosis Nevirapin und nach 48–72 Stunden eine weitere Dosis (Stringer 2003).

Efavirenz wird wegen Embryotoxizität beim Menschen (Neuralrohrdefekte, Bristol Myers Squibb 2004) im ersten Trimenon der Schwangerschaft gar nicht und nach dem zweiten nur dann eingesetzt, wenn es keine Alternative gibt und eine sichere Kontrazeption nach der Entbindung durchgeführt wird (CDC 2011). Das Auftreten

vereinzelter Neuralrohrdefekte war für die FDA Anlass, Efavirenz der Kategorie D zuzuordnen. Zu Etravirin und Rilpivirin liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs sollten aufgrund möglicher diabetogener Wirkungen (Beitune 2005) und Hepatotoxizität vor allem in der fortgeschrittenen Schwangerschaft engmaschig (monatlich) überwacht werden. Eine andere Studien fanden allerdings keine erhöhte Rate eines Gestationsdiabetes (Hitti 2007, Azria 2009). Hyperlipidämien traten nach Florida (2006) vermehrt auf. Die meisten Erfahrungen bestehen mit Nelfinavir (Timmermans 2005), das allerdings aufgrund der geringen antiviralen Potenz inzwischen kaum noch eingesetzt wird. Indinavir kann zu Hyperbilirubinämie und Nephrolithiasis führen, die Plasmaspiegel können erniedrigt sein (Kosel 2003). Wie Indinavir sollte auch Saquinavir mit Ritonavir geboostert werden (Zorilla 2007), eine Einmalgabe von Saquinavir ist möglich (Lopez-Cortez 2007). Lopinavir/r-Plasmaspiegel sind besonders im dritten Trimenon erniedrigt (Manawi 2007, Aweeka 2010). Möglicherweise muss im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Dosis erhöht werden, es empfiehlt sich ein TDM (Best 2010). Unter Atazanavir/r wurden milde Hyperbilirubinämien bei Neugeborenen bei Plazentatransfer von ca. 20 % beschrieben (Ripamonti 2007, Ivanovic 2009, Mandelbrot 2011). Tipranavir soll gegenüber anderen PIs in höheren Konzentrationen im Nabelschnurblut nachweisbar sein (Wezsäcker 2011). Darunavir ist wenig plazentagängig (Ripamonti 2009). Fosamprenavir/r wurde als effektiv und sicher beschrieben (Martorell 2010).

Tabelle 2: HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

NRTIs (plazentagängig)	AZT + 3TC AZT + DDI	AZT wird in der Plazenta metabolisiert; Risiko für Mitochondriopathie: DDI>D4T>AZT>3TC>>ABC>TDF
NRTIs (plazentagängig)	D4T + 3TC Abacavir Tenofovir + FTC	gute Verträglichkeit in PACTG 332 einige Erfahrungen (HLA B 5701-Test) bisher keine Toxizität bei Kindern
NNRTIs (plazentagängig)	Etravirin Nevirapin Rilpivirin	Kasuistik breiter Einsatz in der perinatalen Prophylaxe; Hepatotoxizität ↑ besonders bei > 250 CD4-Zellen; Enzyminduktion, rasche Resistenzen noch keine Erfahrungen
PIs (wenig plazentagängig)	Nelfinavir Indinavir Ritonavir Lopinavir/r Saquinavir Fosamprenavir Atazanavir Tipranavir Darunavir	früher breite Anwendung, aber ungeboostert Hyperbilirubinämie, Nephrotoxizität nur als Boosterung häufigerer Einsatz, Plasmaspiegel wenig ↓ einige Erfahrungen, niedrige Plasmaspiegel wenig publizierte Daten indir. Hyperbilirubinämie Kasuistik, war plazentagängiger als andere PI einige Erfahrungen
Entry- und Fusions- Inhibitoren	T-20 Maraviroc	einzelne Erfahrungen keine Daten
Integrase-Inhibitor	Raltegravir	Kasuistik

Eine Monoprophylaxe mit Lopinavir/r führte bei schwangeren Frauen bei einer Viruslast unter 30.000 Kopien/ml und einer CD4-Zellzahl über 350/µl in über 88 % zu Viruslasten unter 200 Kopien/ml und ging mit geringeren Nebenwirkungen einher (Tubiana 2011).

Frühere Vermutungen über erhöhte Fehlbildungsraten unter PIs wurden inzwischen widerlegt, zumal PIs aufgrund der Molekülgröße kaum plazentagängig sind. Eine Zunahme von Frühgeburten unter PI-haltiger ART (ECS 2004, Cotter 2006, Grosch-Wörner 2008, Machado 2009, Townsend 2010, Powis 2011, Sibiude 2011) wurde in anderen Studien nicht bestätigt (Tuomala 2005, Kourtis 2007, Baroncelli 2009, Carceller 2009, Patel 2010, Dola 2011, Lopez 2012). Alfa-Fetoproteinspiegel sollen unter PI-Regimen erniedrigt sein (Brossard 2008), nicht jedoch die Serumspiegel von unkonjugiertem Östriol und humanem Choriongonadotropin (Einstein 2004, Le Meaux 2008). Trotz der offensichtlich leichten Zunahme der Frühgeburten, die in europäischen Studien stärker zu Tage trat als in amerikanischen, wird sowohl in den USA als auch in Europa weiterhin die Therapie mit PIs in der Schwangerschaft empfohlen (CDC 2011).

Entry-, Fusions- und Integrase-Inhibitoren

T-20 wurde bei schwangeren Frauen mit multiresistenten Viren teilweise erfolgreich eingesetzt, auch in Kombination mit Tipranavir (Wensing 2006). Therapieversagen mit perinataler HIV-Transmission sind beschrieben. Bei Enfuvirtide (T-20) besteht keine Plazentagängigkeit (Brennan-Benson 2006). Maraviroc ist wie T-20 der FDA-Kategorie B zugeordnet (s.u.), bei Makaken besteht keine Plazentagängigkeit. Bei dem Integrase-Inhibitor Raltegravir (FDA-Kategorie C) besteht offensichtlich ein guter Plazentatransfer (Jaworsky 2010, McKeown 2010).

FDA-Klassifikation für Medikamente in der Schwangerschaft

Die amerikanische FDA hat die potentielle Toxizität von Medikamenten in der Schwangerschaft nach den Kategorien B-D unterteilt. Alle antiretroviralen Substanzen gehören den Kategorien B-D an, da eine „Unbedenklichkeit durch Studien am Menschen“ (Kategorie A) nicht vorkommt.

FDA-Kategorie B bedeutet: „Tierversuche konnten ein Risiko für den Feten nicht zeigen, kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen wurden nicht durchgeführt“. In die FDA-Kategorie B fallen DDI, FTC, Tenofovir, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Atazanavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, T-20 und Maraviroc.

FDA-Kategorie C bedeutet: „Die Sicherheit in der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht untersucht, Tierversuche zeigten ein Risiko oder wurden bisher nicht durchgeführt, eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Abwägung erfolgen.“ In die FDA-Kategorie C fallen alle anderen als die unter B geführten Präparate.

FDA-Kategorie D bedeutet: „Gut kontrollierte oder Beobachtungsstudien haben bei schwangeren Frauen ein Risiko für den Fetus gezeigt. Dennoch kann ein potentieller Nutzen des Medikamentes gegenüber dem Risiko überwiegen.“ Diese Kategorie gilt für Efavirenz. Es kann akzeptabel sein, falls es in einer lebensbedrohlichen Situation gebraucht oder wenn sichere Medikamente nicht eingesetzt werden können.

FDA-Kategorie X bedeutet: „Studien bei Tieren oder Menschen haben fetale Anomalien gezeigt und/oder es gibt einen positiven Hinweis auf ein Risiko beim menschlichen Feten, das auf Nebenwirkungsdaten aus Studien- oder Anwendungserfahrungen beruhen, und die Risiken, die mit dem Gebrauch des Medikamentes bei schwangeren Frauen einhergehen, überwiegen eindeutig gegenüber einem möglichen Nutzen“. Dieser Kategorie gehört Ribavirin an.

Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion

HIV wird zu etwa 75 % unter oder in den letzten Wochen vor der Geburt übertragen. Etwa 10 % der vertikalen HIV-Infektionen finden vor dem dritten Trimenon statt, und 10–15 % geschehen durch Stillen.

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Transmission korreliert mit der Viruslast (Warszawski 2008). Dies gilt auch für Frauen unter ART (Tabelle 3). Liegt die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze der derzeit verfügbaren Tests, ist die Wahrscheinlichkeit einer Transmission extrem niedrig (Tubiana 2011). Neben hoher Viruslast erhöhen Frühgeburten und ein vorzeitiger Blasensprung das Transmissionsrisiko bei fehlender oder unzureichender HIV-Suppression.

Daher besteht die wesentliche Vorsorge darin, dass der Immunstatus der Mutter verbessert und ihre Plasmavirämie reduziert wird. Falls die Mutter antiretroviral behandelt wird, sollten die Medikamente möglichst auch unter der Geburt zu den vorgegebenen Zeiten eingenommen werden, um einen maximalen Effekt zu erzielen und die Resistenzgefahr zu minimieren. Resistenzen sollen an der derzeitigen HIV-Transmissionsrate von unter 2 % noch zu ca. 20 % beteiligt sein (Parker 2003).

Tabelle 3: Risikofaktoren der perinatalen HIV-Transmission

Hohe mütterliche Viruslast
Niedrige CD4-Zellzahl
Erkrankung der Mutter
Vaginale Entbindung bei Viruslast > 1.000 HIV RNA Kopien/ml
Vorzeitiger Blasensprung von über vier Stunden
Frühgeburt (< 37. Schwangerschaftswoche)
Stillen

Zur Prävention der maternofetalen HIV-Transmission sollte im Gespräch mit der schwangeren Frau erwähnt werden, dass intravenöser Drogengebrauch oder ungeschützter Geschlechtsverkehr mit verschiedenen Partnern mit einem signifikant erhöhten Risiko der HIV-Übertragung assoziiert sind (Birkhead 2010).

Zur medizinischen Prävention zählen neben der ART der Mutter

- die antiretrovirale Prophylaxe vor und unter der Geburt
- die primäre Sectio caesarea am wehenlosen Uterus, da die vaginale Entbindung das Transmissionsrisiko bei einer Viruslast von > 1.000 Kopien/ml erhöht
- die postnatale antiretrovirale Postexpositionsprophylaxe der Kinder
- die Vermeidung des Stillens

Medikamentöse Transmissionsprophylaxe

Kombinations-Prophylaxe

Liegt keine Therapieindikation bei der schwangeren Frau vor und ist die Viruslast weit unter 100.000 Kopien/ml, sollte ab Schwangerschaftswoche 28 + 0 (bis spätestens 32 + 0 bei sehr niedriger Viruslast) bis kurz nach der Geburt eine Kombinationstherapie eingeleitet werden (Tabelle 4). Die Therapie wird besonders bei hoher Viruslast bereits im zweiten Trimenon begonnen (CDC 2011), da das HIV-Transmissionsrisiko von der Höhe der Viruslast und Dauer der ART abhängt (Katz 2010, Tubiana 2010). Bei Risikoschwangerschaften (z. B. Mehrlinge) wird die Prophylaxe spätestens in der SSW 29 + 0 begonnen.

Eine Monoprophylaxe mit AZT oder Zweifachkombination von AZT+3TC werden wegen des Resistenzrisikos (Mandelbrot 2001) nicht mehr empfohlen. Eine Dreifach-

kombination mit zwei NRTIs und einem geboosterten PI wird bevorzugt. Nevirapin-basierte Kombinationen werden wegen erhöhter Toxizität bei CD4-Zellzahlen über 250/µl nur unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt.

Tabelle 4: Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko und bei präpartaler Viruslast > 50 HIV-RNA-Kopien/ml

Nach Resistenztestung ab SSW 28 + 0:

Zwei NRTI + plus PI/r (alternativ NNRTI)

Unter der Geburt (elektive Sectio frühestens ab SSW 37 + 0 oder vaginal bei VL < 50 Kop./ml und ART) wird der Mutter zur Standardprophylaxe AZT intravenös infundiert, falls VL > 50 Kopien/ml*:
2 mg/kg i.v. als „loading dose“ über 1 Stunde ca. 3 Stunden präoperativ/präpartal)
1 mg/kg i.v. intraoperativ/intrapartal) bis zur Entwicklung des Kindes

Beim Neugeborenen AZT-Monoprophylaxe *innerhalb von 6 Stunden post partum*:

2 (4) mg/kg oral alle 6 (12) Stunden für 2–4** Wochen oder bei oraler Unverträglichkeit:
1,5 mg/kg i.v. alle 6 Stunden für 10 Tage

*der Vorteil von intravenösem AZT bei Kombinationstherapie und Viruslast < 50 Kopien/ml ist nicht sicher (EACS 2011, DAIG 2011) **4–6 Wochen bei VL von 1.000–10.000 Kopien/ml.

Prophylaxe bei antiretroviraler Vorbehandlung der Schwangeren

Mehr als die Hälfte der HIV-positiven Schwangeren sind antiretroviral vorbehandelt. Bei effizienter ART mit fixen Kombinationspräparaten wird diese inzwischen belassen und auf AZT als Bestandteil der Kombinationsprophylaxe verzichtet (Non-AZT-Prophylaxe) (Tariq 2011).

Vorgehen bei zusätzlichen Schwangerschaftsrisiken

Die in Tabelle 5 aufgeführten Schwangerschaftsrisiken erfordern eine intensivierte Prophylaxe. Das Transmissionsrisiko sinkt auch hier bei suffizienter ART. So trat bei Frühgeburten eine perinatale HIV-Transmission nur dann auf, wenn die Mütter keine oder nur eine AZT-Monoprophylaxe erhalten hatten (Aagaard-Tillery 2006).

Intra partum-Prophylaxe ohne vorausgehende Behandlung

Wird die HIV-Infektion erst zum Zeitpunkt der Geburt bekannt, erhalten Mutter und Neugeborenes eine Zwei- oder Dreifach-Prophylaxe mit AZT (plus 3TC und/oder Nevirapin (erhöhtes Risiko bei niedriger Viruslast bzw. stark erhöhtes Risiko bei hoher Viruslast und/oder geburtsmedizinischen Komplikationen). Wegen der raschen Resistenzen sollte Nevirapin nur in Kombination gegeben werden.

Behandlung unter der Geburt

Elektive Sectio oder vaginale Entbindung bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf

Die Sectio wird vor Eintritt der Wehen zwischen frühestens ab der SSW 37 + 0 unter Verwendung einer blutarmen OP-Technik nach Misgav-Ladach zügig und von erfahrenen Gynäkologen durchgeführt. Die stumpfe Präparation und die Entwicklung des Kindes in der stehenden Fruchtblase gelten als ideal (Schäfer 2001). Bei nicht nachweisbarer Viruslast unter längerer ART ist der Vorteil einer elektiven Sectio gegenüber der vaginalen Entbindung nicht mehr nachweisbar. Daher wird auch in Deutschland bei entsprechenden Voraussetzungen (s.o.) zunehmend auf die Sectio zugunsten einer späteren vaginalen Entbindung verzichtet.

Risikoschwangerschaft

Bei einer Mehrlingsschwangerschaft ist die Technik die gleiche wie bei der Einlingssectio. Allerdings sind Geschick und Erfahrung des Operateurs besonders gefragt. Bei der Frühgeburt ist die Sectio auch zur Hypoxievermeidung des Frühgeborenen wichtig, die Besonderheiten zur Prophylaxe sind oben aufgeführt. Beim vorzeitigen Blasensprung von unter vier Stunden ist eine Sectio sinnvoll, wenn es die Situation noch zulässt. Bei mehr als vier Stunden ist kein Vorteil gegenüber einer vaginalen Entbindung zu erwarten. Diese sollte dennoch rasch geschehen, da das HIV-Transmissionsrisiko pro Stunde um etwa 2 % steigt, in Abhängigkeit von der Viruslast. Wichtig ist dann die Erweiterung des Prophylaxeschemas (Tabelle 5+6), vor allem wenn die Viruslast bei erhöhtem Transmissionsrisiko zum Zeitpunkt der Entbindung nicht unter 50 Kopien/ml liegt oder 12 Wochen vor der Geburt noch nicht lag. Bei nicht nachweisbarer Viruslast sind die Transmissionsrisiken geringer – bei unter 50 Kopien/ml seit mindestens 12 Wochen vor der Entbindung reicht beim Neugeborenen eine AZT-Monoprophylaxe mit AZT über 4 bis 6 Wochen aus.

Tabelle 5: Prophylaxe bei erhöhtem Transmissionsrisiko

Erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Mehrlings-schwangerschaft	Kombination, z.B. AZT + 3TC + PI/r ab SSW 24 + 0	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 4 x 2 (2 x 4)* mg/kg oral für 2–4 Wochen (ggf. 10 Tage i.v.)
VL präpartal >1000 <10.000	Kombination, z.B. AZT + 3TC + PI/r	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 4 x 2 (2 x 4)* mg/kg oral 6 Wochen AZT-Dosierung bei Frühgeburt (FG) < 36+0 SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 3 x 2 mg/kg oral (bei Frühgeburt <30+0 SSW ab Tag 29)
Frühgeburt 33+0-36+6 SSW***, VL>50 Frühgeburt < 33+0 SSW u. VL <50 >12 Wochen	Kombination, z.B. AZT + 3TC + PI/r	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 4 x 2 (2 x 4)* mg/kg oral 6 Wochen bei Frühgeburt (FG) < 36+0 SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 3 x 2 mg/kg oral

* Bei NG >36 +0 SSW wegen besserer Adhärenz auch 2 x 4 mg/kg KG AZT. ** siehe Kapitel NNRTIs.

*** bei FG auch Dreifach-Prophylaxe (s.u.): 3TC bei FG aber zurückhaltend. FW = Fruchtwasser; NG = Neugeborenes; p.p. = post partum. VL = Viruslast, HIV-RNA Kopien/ml

Unbekannter HIV-Status

Falls zum Zeitpunkt der Geburt der HIV-Status unbekannt ist und ein Verdacht besteht, ist ein HIV-Schnelltest zu empfehlen. Wegen der zwar hohen, aber unzureichenden Spezifität ist die Verwendung von zwei Schnelltests verschiedener Hersteller sinnvoll. Ist ein Test negativ, liegt wahrscheinlich keine Infektion vor.

Tabelle 6: Prophylaxe bei Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt bei stark erhöhtem Risiko (und VL > 50 Kopien/ml)

Stark erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Frühgeburt < 33+0 SSW u. VL > 50 (oder FG < 33 Wo. und VL < 50 Kopien/ml < 12 Wochen) Vorzeitiger Blasensprung > 4 h Amnioninfektionssyndrom Anstieg der VL zum Ende der Schwangerschaft > 10.000 Kopien/ml	Zusätzlich zur ART : Nevirapin*	AZT-Dosierung bei Frühgeburt (FG) < 36+0 SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 3 x 2 mg/kg oral (bei Frühgeburt <30+0 SSW ab Tag 29) über 6 Wochen plus 3TC** 2 x 2 mg/kg über 6 Wochen plus Nevirapin* 2 mg/kg innerhalb 2 h bis 48 Std + 2. Dosis 48–72 Std. postpartal (falls präpartal kein NVP oder <2 Std. zwischen Einnahme u. Entbindung). (Falls präpartal Nevirapin, dann nur 1x nach 48–72 Std.)
Schnittverletzung des Kindes Ingestion von blutigem Fruchtwasser HIV-Diagnose erst post partum		Wie oben

*siehe Kapitel NNRTIs. **bei Frühgeborenen: 3TC zurückhaltend einsetzen

Behandlung des Neugeborenen

Postnatale Standardprophylaxe

Die postnatale Transmissionsprophylaxe beginnt möglichst innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Geburt mit einer oralen oder – bei gastrointestinalen Symptomen – intravenösen AZT-Prophylaxe. Die Dauer der oralen Standardprophylaxe beträgt zwei (bis vier) Wochen (Vocks-Hauck 2001).

Prophylaxe bei erhöhtem Risiko (Mehrlinge, Frühgeborene)

Bei Mehrlingen ohne weitere Risiken wird eine AZT-Prophylaxe von zwei bis vier Wochen empfohlen (ohne Nevirapin). Frühgeborene (>33 SSW + 0 und VL > 50 Kopien/ml und <33 SSW + 0 und VL < 50 Kopien/ml), die aus einer Schwangerschaft ohne nachweisbare Viruslast von über 12 Wochen stammen, erhalten eine verlängerte AZT-Monoprophylaxe über sechs Wochen.

Prophylaxe bei stark erhöhtem Transmissionsrisiko

Ein stark erhöhtes Risiko besteht z. B. bei Frühgeburten < 33 SSW + 0 und einer Viruslast über 50 Kopien/ml oder einer Viruslast von unter 50 Kopien/ml weniger als 12 Wochen vor der Geburt. Dies ist auch der Fall bei vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, hoher Viruslast über 10.000 Kopien/ml vor der Geburt, fehlender Transmissionsprophylaxe, Schnittverletzung des Kindes unter der Sectio sowie Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt bei nachweisbarer Viruslast der Mutter vor der Entbindung.

Bei Kindern mit diesen zusätzlichen Transmissionsrisiken wird eine Kombinationsprophylaxe von AZT+3TC sowie mindestens eine zweimalige Gabe von Nevirapin empfohlen. Zusätzlich zur ART wird der Mutter einmal Nevirapin vor der Geburt gegeben. Erfolgte diese Gabe weniger als eine Stunde vor der Geburt, so wird die Gabe beim Neugeborenen möglichst frühzeitig nach der Geburt in die ersten

Tabelle 7: Studien zur antiretroviralen Prophylaxe bei Neugeborenen

Kurzname	Mittlere Tagesdosis	Häufigste Nebenwirkungen	Studien
AZT Retrovir®	4 x 2 mg/kg, 2 x 2 mg/kg bei FG <35 SSW, ab Tag 15: 3 x 2 mg/kg, bei FG < 30 SSW ab Tag 29	Anämie, Neutropenie In Kombination mit 3TC: Mitochondriopathie	(P)ACTG 076, 316, 321, 353, 354, 358 HIVNET 012 III PACTG331(FG)
3TC Epivir®	2 x 2 mg/kg bei NG (< 30 Tage)	GI NW, Erbrechen, Mitochondriopathie in Kombination Unverträglichkeit bei FG	PACTG 358
FTC Emtriva®	1 mg/kg postnatal (p.n.) oder 2 mg/kg 12 h p.n.; 3 mg/kg bei NG < 3 Mo.	GI-Symptome Mitochondriopathie	ANRS 12109 Gilead PK-Studie
DDI Videx®	2 x 50 mg/m ² ab 14. Tag	Diarrhoe, Pankreatitis, Mitochondriopathie in Kombination	PACTG 239, 249 HIV-NAT
D4T Zerit®	2 x 0,5 mg/kg (< 30 Tage)	Mitochondriopathie in Kombination	PACTG 332, 356 HIV-NAT
ABC Ziagen®	1 x 2–4 mg/kg ; > 1 Mo. 2 x 8 mg/kg (Studie)	Hypersensitivitäts-Reaktion, Mitochondriopathie, Laktatazidose	PACTG 321
TDF Viread®	4 mg/kg postnatal (p.n.) und am 3. und 5. LT 13 mg/kg p.n.(Studie)	Osteopenie, Nephrotoxizität	NCT00120471 HPTN 057; ANRS12109
NVP Viramune®	14 Tage 1 x 2–4 mg/kg oder 1 x 120 mg/m ² , dann 2 x 3,5–4 mg/kg oder 2 x 120 mg/m ² (maximal 2 x 200 mg)	Hepatotoxizität, Exanthem, Hyper- bilirubinämie	PACTG 316, 356, HIVNET 012
NFV Viracept®	2 x 40–60 mg/kg: (Studie) bei Kindern < 6 Wochen (Pulver nicht mehr verfügbar)	GI NW, besonders Diarrhoe	PACTG 353, 356, 1043
RTV Norvir®	Ritonavir 2 x 350–450 mg/m ² (Studie) bei NG < 4 Wochen	Hyperbilirubinämie, GI NW, besonders Übelkeit	PACTG 345, 354
Lopinavir/r Kaletra®	2 x 300/75 mg/m ² bei Kindern >2 < 6 Wochen	GI NW, kardiotoxisch Nebenniereninsuffizienz bei NG	PACTG P 1030 IMPAACTG P1060

FG = Frühgeborene; RG = Reifgeborene; NG = Neugeborene; ED = Einzeldosen; (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trials Group; IMPAACTG = International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group; HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration; ANRS = Agence Nationale de Recherche sur le Sida; HPTN = HIV Prevention Trials Network; NCT = NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) Clinical Trials. GI NW = Gastrointestinale Nebenwirkung

Hinweis: Außer für AZT bei Reifgeborenen wurden die Dosierungen Studien entnommen. Nicht zugelassene Substanzen sollten bei Neugeborenen nur in Studien eingesetzt werden.

48 Stunden vorgezogen (Stringer 2003). War Nevirapin Bestandteil der Kombinationstherapie der Mutter, wird die Dosis bei Neugeborenen wegen möglicher Enzyminduktion auf 4 mg/kg verdoppelt. Außerdem erhalten die Neugeborenen eine verlängerte AZT/3TC-Prophylaxe in der für Frühgeborene vorgeschlagenen Dosierung (s.u.) für sechs Wochen. Nach amerikanischen Empfehlungen entfällt die einmalige maternale Nevirapinabgabe vor der Geburt. Dafür wird dem Neugeborenen in der ersten Woche Nevirapin dreimal verabreicht: unmittelbar nach der Geburt, sowie nach 48 und 96 Stunden. Zusätzlich wird wegen geringerer Toxizität nur AZT sechs Wochen als Postexpositionsprophylaxe gegeben (2-drug regime, CDC 2011).

Zu PIs ist die Datenlage bei Neugeborenen begrenzt. Lopinavir/r ging bei Frühgeborenen mit einer erhöhten kardialen Toxizität einher (McArthur 2009). Auch Niereninsuffizienzen wurden bei Neugeborenen beobachtet, die pränatal Lopinavir/r exponiert und postnatal eine PEP über 30 Tage erhielten (Simon 2011). Es wird daher in den ersten zwei Lebenswochen nicht mehr eingesetzt.

Vorgehen bei fehlender prä- und intranataler Prophylaxe

Eine Kombinationsprophylaxe mit AZT+3TC beginnt innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden nach der Geburt. Zusätzlich wird eine perinatale Nevirapin-Prophylaxe mit einer Zweimalgabe angeraten. Wird eine HIV-Infektion erst nach der Geburt bekannt, scheint eine Kombinationsprophylaxe, die innerhalb von 48 Stunden begonnen wird, deutlich wirksamer als eine erst nach drei Tagen einsetzende (Transmissionsraten 9,2 vs. 18,4 %, Wade 1998). Aber auch danach lässt sich noch ein gewisser Benefit von AZT nachweisen (18,4 vs. 26,6 %) (Tabelle 6), weshalb auch ein später Beginn einer Prophylaxe (> 3 Tage) mitunter noch sinnvoll sein kann.

Weitere Studien zur HIV-Prävention bei Neugeborenen

Eine Übersicht über Studien zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt Tabelle 7 (Ronkavilit 2001+2002, Mirochnik 2005, Blum 2006, Chadwick 2008, Hirt 2009a+b). Um die ART während der Schwangerschaft und die Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion zu verbessern, ist eine sorgfältige Dokumentation klinischer Daten notwendig. In den USA existiert das „Antiretroviral Pregnancy Registry“ als umfangreiches Therapieregister, aus dem durch „case reports“ über HIV-exponierte Neugeborene Erkenntnisse über die potentielle Teratogenität von HIV-Medikamenten gewonnen werden:

Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington NC 28405, Tel 1-800-258-4263, Fax 1-800-800-1052, www.APRegistry.com. Für Deutschland Tel 00800-5913-1359, Fax 00800-5812-1658

2012 hat die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) ein Schwangerschaftsregister etabliert (annette.haberl@hivcenter.de oder schwangerschaftsregister@daignet.de).

Literatur

- Aagaard-Tillery KM, Lin MG, Lupo V, Buchbinder A, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes in human immunodeficiency virus-infected women: a novel case series. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 14:532-4.
- Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TE, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics* 2006; 118: e1139-45.
- Antiretroviral pregnancy registry. Antiretroviral pregnancy registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2001. <http://www.apregistry.com>
- Aweka FT, Stek A, Best BM, et al. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2010; 11: 232-8
- Azria E, Moutaffoc C, Schmitz T, et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther* 2009;14: 423-32.
- Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Antiretroviral treatment in pregnancy: a six year perspective on recent trends in prescription patterns, viral load suppression, and pregnancy outcomes. *AIDS Patient Care* 2009; 23: 513-20
- Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769-85.

- Beitune PE, Duarte G, Foss MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2005.
- Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 381-8
- Birkhead GS, Pulver WP, Warren BL, et al. Acquired human immunodeficiency virus during pregnancy and other mother to child transmission in New York: 2002-2006. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1247-55
- Boer K, Englund K, Godfried MH, et al. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission. Changing practices in Western Europe. *HIV Med* 2010; 11: 368-78
- Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, et al. Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS* 2006; 20: 297-9
- Brogly SB, DiMauro S, Van Dyke RB, et al. Short communication: transplacental nucleoside analogue exposure and mitochondrial parameters in HIV-uninfected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 777-83.
- Brogly SB, Foca M, Deville JG, et al. Potential confounding of the association between exposure to nucleoside analogues and mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected and undeterminate infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 154-7
- Brossard P, Boulvain M, Coll O, et al. Is screening for fetal anomalies reliable in HIV-infected pregnant women? A multicentre Study. *AIDS* 2008; 22: 213-7
- Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter Study. *JAMA* 2004; 292: 269-71.
- Capparelli E, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Zidovudine pharmacokinetics in premature infants exposed to HIV. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52.
- Carceller A, Ferreira E, Alloul S, Lapointe N. Lack of effect of prematurity, birth weight, and infant growth from exposure to protease inhibitors in utero and after birth. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1289-96
- Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. December 1 October 14, 2009. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- Centers for Disease Control (CDC). Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. May 24 September 11, 2010. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- Chadwick EG, Caparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 weeks results. *AIDS* 2008; 22: 249-55
- Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. *Lancet* 2007; 370:1698-705.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
- Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 2006, 193:1195-201.
- Delaugerre C, Chaix ML, Blanche S, et al. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection: mechanism and long term outcome *Retrovirology* 2009; 19: 85
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie in der Schwangerschaft und zur Prophylaxe beim Neugeborenen. Stand September 2008. <http://www.awmf.org>.
- Dola CP, Khan R, Denicola N, et al. Combination antiretroviral therapy with protease inhibitors in HIV-infected pregnancy. *J Perinat Med* 2011. Nov 2 (Epub ahead of print)
- Einstein FH, Wright RL, Trentacoste R, et al. The impact of protease inhibitors on maternal serum screening analyte levels in pregnant women who are HIV- positive. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191:1004-1008.
- El Beitune P, Duarte G, Fos MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 59-63.
- European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. English Version 56- November/October 2009. <http://www.europeanaidsclinicalociety.org/guidelines.asp>
- European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-infected mothers. *AIDS* 2004; 18: 2009-2017.
- European Collaborative Study. Mother- to- child transmission of HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458-65.
- Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bühner C, et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:43-51.
- Ferguson W, Goode M, Walsh A, et al. Four weeks neonatal antiretroviral therapy (ART) is sufficient to optimally prevent mother to children transmission (PMTCT) of HIV. Abstract # H-459, 48th ICAAC 2008. Washington DC.
- Florida M, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Lipide profil durinog pregnancy in HIV-infected women. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 184-93.
- Flys T, Nissley DV, Claasen CW et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005; 192: 24-9.
- Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1310-17
- Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med* 2008; 9:6-13.
- Hirt D, Urien S, Ekouévi D, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Clin Pharmacol Ther.* 2009 a; 85: 182-89

- Hirt D, Urien S, Rey E, et al. Population pharmacokinetics of emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 b;53: 1067-1073
- Hitti J, Anderson J, McComsey G, et al. Effect of protease inhibitor-based ART on glucose tolerance in pregnancy: ACTG A 5084. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 331. e1-7
- Ivanovic J, Nicastrì E, Aneschi MM, et al. Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women. *Curr HIV Res* 2009; 7: 620-5.
- Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission: similiar access for sub-Saharan African immigrants and for French women? *AIDS* 2008; 22: 1503-11
- Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, et al. Use of newer antiretrovirals agents, darunavir and etravirine with and without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15: 677-80.
- Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, et al. Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital abnormalities: The NSDI perinatal study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 5: 176-85
- Joao EC, Calvet GA, Menezes JA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 199-202.
- Katz IT, Shapiro R, Li D, Risk factors for detectable HIV-1 RNA at delivery among women receiving highly active antiretroviral therapy in women and infants transmission study. *J Acquir Immune Syndr* 2010; 54: 27-34
- Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195-9
- Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007; 21:607-15.
- Le Meaux JP, Tsatsaris V, Schmitz T, et al. Maternal biochemical serum screening for Down syndrome in pregnancy with human immunodeficiency virus infection. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 223-30
- Lehman DA, Chung MH, Mabuka JM, et al. Lower risk of resistance after short-course HAART compared with zidovudine/single-dose nevirapine used for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *J AIDS* 2009; 51: 522-9
- Linde R, Königs C, Rusicke E, et al. Tenofovir therapy during Pregnancy does not affect renal function in HIV-exposed children. Abstract #925 17thConference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010. San Francisco, USA.
- Lopez M, Figueras F, Hernandez S, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS* 2012; 26: 37-43
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Rivero A, et al. Efficacy of low-dose boosted saquinavir once daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in pregnant HIV-1-infected women with a therapeutic drug monitoring strategy. *Ther Drug Monit* 2007; 29:171-6.
- Machado ES, Hofer CB, Costa TT, et al. Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 82-7
- Magder LS, Mofenson L, Paul ME, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 87-95.
- Manawi K, McDonald A, Al-Sharqui A. Plasma lopinavir trough levels in a group of pregnant women on lopinavir, ritonavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2007;21:643.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-93.
- Mandelbrot L, Mazy f, Floch-Tudal C, et al. Atazanavir in Pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011: 157: 18-21
- Martorell C, Theroux E, Bermudez A, et al. Safety and efficacy of fosamprenavir in HIV-infected pregnant women. *Pediatr Infect Dis J* 2010 29:985.
- McArthur MA, Kalu SU, Foulkes AR, et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lapinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect* 2009; 28: 1127-8.tr
- McKeown DA, Roseninge M, Donaghy S, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24: 2416-8
- Mirochnick M, Best BM, Clarke DF. Antiretroviral pharmacology: special issues regarding pregnant women and neonates. *Clin Pharmacol* 2010; 37: 904-27
- Mirochnick M, Stek A, Acevedo M, et al. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005: 39.
- Mok J, Pembrey I, Tovo PA, Newell M; for the European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 572-574.
- Mora S, Giacomet V, Viganò A, et al. Exposure to antiretroviral agents during pregnancy does not alter bone status in infants. *Bone* 2012; 50: 255-8
- Parker MM, Wade M, Lloyd RM, et al. Prevalence of genotypic drug resistance among a cohort of HIV-infected newborns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 292-7
- Patel K, Shapiro DE, Brogly KB, et al. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201: 978-80
- Poblano A, Figueroa I, Figueroa-Damian, Schnaas I. Effects of prenatal exposure to Zidovudine and Lamivudine on brainstem auditory evoked potentials in infants from HIV-infected women. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 46-9.
- Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis* 2011; 15: 506-14
- Quyang DW, Brogly SB, Lu M, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS* 2010; 24: 109-14

- Read P, Khan P, Mandalia S, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable viral load? Abstract# 896. 17th CROI 2010. San Francisco.
- Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21:2409-15.
- Ripamonti D, Gatteano D, Continovis M, Maggiolo F, Suter F. Transplacental passage of ritonavir-boosted darunavir in two pregnant women. *J STD AIDS* 2009; 2: 15-6
- Rodrigues A, Faucher P, Batalian A, et al. Mode of delivery of HIV-infected women: a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 200 and 2004. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006; 304-11.
- Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3585-90.
- Schäfer A. HIV und Schwangerschaft. L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik*. In Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-18.
- Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Ostet Gynecol* 2010;116: 147-159
- Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Large increase in prematurity between 1990 and 2009 in HIV-infected women in the national ANRS French Perinatal hCohort. Abstract #743, 18th CROI 2011, Boston. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011 Febr 27 – Mar 2. Boston, USA.
- Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 206: 70-8
- Snijedewind IJ, Smit C, Godfried MH, et al. HCVcv coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J Infect* 2011. Dec 23 Epub ahead
- Stringer JS, Sinkala M, Chapman V, et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single dose nevirapine. *AIDS* 2003; 17: 1165-69.
- Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr AIDS*. 2011; 57: 326-33
- The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five united states cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 15: 261-8.
- Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005; 19: 795-9.
- Townsend C, Schulte J, Thorne C, et al. Antiretroviral therapy and preterm delivery – a pooled analysis of data from the United States and Europe. *BJOG* 2010; 117: 1399-40
- Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 200-2006. *ADS* 2008; 22: 973.81.
- Tubiana R, Le Chenadec J, Pouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50: 585-96
- Tubiana R, Mandelbrot L, Delmas S, et al. LPV/r monotherapy during pregnancy for PMTCT of HIV-1: The Primeva/ANRS 135 randomized trial. pregnancy outcomes. Abstract #1251B, 18th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011, Boston. Febr 27 – Mar 2. Boston, USA.
- Tuomala RE, Watts DH, Li D, et al. Improved obstetric outcomes and fewer maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 1-38.
- Vigano A, Zuccotti GV, Stucchi S. Exposure during gestation to HAART including Tenofovir, does not impair bone status and metabolism in HIV- children born to HIV+ mothers. Abstract 926 17th CROI 2010, San Francisco, USA.
- Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther* 2007; 12: 1133-7
- Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-49.
- Wade NA, Bearkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the HIV. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-14.
- Wade NA, Unadkad JD, Huang S, et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. *J Infect Dis* 2004; 190: 2167-74.
- Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child-transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289-99
- Watts DH, Huang S, Culnane M, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med*. 2011; 39: 163-70.
- Weizsaecker K, Kurowski M, Hoffmeister B, Schürmann D, Feiterna-Sperling C. Pharmacokinetic profile in late pregnancy and cord blood concentration of tipranavir and enfuvirtide. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 294-5
- Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, van Dijken PJ, Geelen SP, Juttman JR. Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. *AIDS* 2006; 26: 1465-7.
- Williams PL, Marino M, Malee K, et al. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics* 2010; 125: e250-60
- Zorrilla CD, Van Dyke R, Bardaguez A, et al. Clinical response and tolerability to and safety of saquinavir with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers and their infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2208-10.

23. Antiretrovirale Therapie bei Kindern

TIM NIEHUES

Charakteristika im Kindesalter

Über 95 % der Kinder werden *vertikal* durch die Mutter infiziert. *Horizontale* Übertragungswege (Transfusionen, Geschlechtsverkehr, Drogenmissbrauch) sind Ausnahmen. In 75–90 % wird HIV dabei *peri- oder intrapartal* übertragen. Für 10–25 % der Kinder wird eine Transmission *in utero* angenommen. Auch die Übertragung durch Stillen ist möglich, weshalb in den entwickelten Ländern HIV-infizierten Müttern vom Stillen abgeraten wird. Trotz Verfügbarkeit einer effektiven Transmissionsprophylaxe kommt es weiterhin zu Neuinfektionen, wenn der HIV-Status der Mutter unbekannt bleibt, die Prophylaxe unvollständig ist oder die Mutter in ihrem Herkunftsland keinen Zugang zur Transmissionsprophylaxe hatte. Ohne ART zeigt sich bei Säuglingen in etwa 10–25 % eine schnelle Progression mit AIDS-definierenden Symptomatik (s. unten) und/oder tödlichem Verlauf. Die Krankheitsprogression wird wesentlich durch die Effizienz der ART bestimmt.

Die Virusdynamik bei Kindern ist anders als bei akut infizierten Erwachsenen. Die Viruslast steigt ohne ART meist deutlich auf über 100.000 Kopien/ml und nimmt danach über 4–5 Jahre nur zögerlich ab. Begünstigend für die höhere Viruslast sind das Wachstum des lymphatischen Systems und die Unfähigkeit des unreifen Immunsystems, eine HIV-spezifische Immunantwort zu entwickeln. Die bei Erwachsenen typischen Zeichen einer akuten HIV-Infektion mit Fieber, Halsschmerzen und Lymphadenopathie fehlen bei Kindern. Typisch sind dagegen spezielle klinische Manifestationen, die in die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion im Kindesalter eingehen (Tabelle 1). Eine gefürchtete Komplikation im Säuglingsalter ist die HIV-bedingte Enzephalopathie mit Opisthotonus, kognitiven Defekten, dem Verlust von Meilensteinen und Hyperreflexie. Im Liquor findet sich nicht immer eine hohe Viruslast. Schließlich sind CD4-Zellzahlen bei Kindern anders zu interpretieren (Tabelle 2). Normwerte bei Erwachsenen sind bei Säuglingen hoch pathologisch: Ein Säugling mit 700 CD4-Zellen/ μ l hat einen schweren Immundefekt!

Diagnose bei Kindern

Antikörper alleine beweisen keine Infektion! Aufgrund der hohen anti-HIV-IgG-Titer infizierter Mütter persistieren die mütterlichen Antikörper noch bis zu 18 Monate nach der Geburt. Für den direkten Nachweis von HIV steht mit der PCR eine hochsensitive und -spezifische Methode zur Verfügung. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt sind noch 62 % aller HIV-infizierten Säuglinge negativ in der PCR, nach 4 Wochen sind es noch 11 % (Dunn 1995, Burgard, 2012). Daher ist die erste HIV-Testung per PCR nach ca. 14–21 Tagen sinnvoll. Eine positive HIV-PCR sollte unverzüglich in einer zweiten Blutprobe bestätigt werden. Ansonsten ist die Testung nach 1–2 und 3–4 Monaten sinnvoll. Allerdings ist zu beachten, dass die in Europa weniger prävalenten Subtypen A, C-H und O in der konventionellen PCR dem Nachweis entgehen können. In diesen Fällen ist es sinnvoll, Mutter und Kind parallel mit dem gleichen Test untersuchen. Ist die Mutter negativ, ist nach Rücksprache mit dem Virologen eine andere Testmethode zu wählen. Nabelschnurblut ist für die Diagnostik wenig geeignet, da mütterliche Zellen ein falsch positives Ergebnis ergeben können. Erst mit dem Verschwinden mütterlicher IgG-Antikörper (Seroreversion) ist die kindliche HIV-Infektion endgültig ausgeschlossen. Zur Diagnose der HIV-Infektion bei Kindern über 18 Monate siehe Kapitel *HIV-Test*.

Tabelle 1: Klinische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm>)

CDC Stadium	Klinische Symptomatik
Stadium N: Keine Symptomatik	Kinder, die keine Symptome oder klinische Zeichen einer HIV-Infektion oder nur eines der unter Stadium A aufgeführten Symptome haben
Stadium A: Frühsymptome	Kinder, die zwei oder mehr der folgenden Symptome haben, aber keine der in Stadium B und C aufgeführten Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie • Dermatitis • Parotitis • Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, Sinusitiden oder Otitiden
Stadium B: Mäßig schwere Symptome	Kinder, die andere als die in Stadium A und C aufgeführten Symptome haben. Beispiele für Symptome des Stadiums B sind: <ul style="list-style-type: none"> • Anämie (Hb < 8 g/dL), Neutropenie (<1,000/μl), Thrombozytopenie (<100,000/μl) über > 30 Tage • Bakterielle Meningitis, Pneumonie, Sepsis (eine Episode) • Oropharyngeale Candidiasis, über > 2 Monate, bei Kindern >6 Monate • Kardiomyopathie • CMV-Infektion mit Beginn im 1. Lebensmonat • Durchfälle, rezidivierend oder chronisch • Hepatitis • Herpes simplex (HSV)-Stomatitis, mehr als zwei Episoden pro Jahr • HSV-Bronchitis, -Pneumonitis oder -Ösophagitis im 1. Lebensmonat • Herpes zoster (> 2 Episoden an > 1 Dermatom), dissemin. Varizellen • Leiomyosarkom • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)* • Nephropathie • Persistierendes Fieber > 1 Monat Dauer • Toxoplasmose im 1. Lebensmonat; Nokardiose
Stadium C: Schwere Symptome, AIDS	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr als eine schwere kulturell nachgewiesene Infektion mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren • HIV-Enzephalopathie • Wasting-Syndrom, Kachexie • Pneumocystis jiroveci (vormals „carinii“)-Pneumonie (PCP) • Zerebrale Toxoplasmose bei Kindern im Alter > 1 Monat • Kryptosporidiose mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Isosporidiasis mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Verschiedene Lymphome inkl. ZNS-Lymphome • Kaposi-Sarkom • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • HSV-bedingte mukokutane Ulzera (Dauer > 1 Monat) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis durch HSV bei Kindern im Alter > 1 Monat • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) durch EBV • CMV: u.a. Retinitis, Ösophagitis, Kolitis bei Kindern im Alter >1 Monat • Candidiasis des Ösophagus, des Tracheobronchialsystems • Extrapulmonale Kryptokokkose • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose, atypische Mykobakteriosen

* LIP wird als B klassifiziert, gilt aber weiterhin bei Meldung als AIDS definierende Erkrankung.

Indikation zur antiretroviralen Therapie

Im Säuglingsalter ist das Risiko, an AIDS zu sterben, besonders hoch (Galli 1995). Die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (PAAD) empfiehlt daher schon seit langem eine ART in den *ersten 12 Lebensmonaten* unabhängig von virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien. In der südafrikanischen CHER-Studie wurden 377 Säuglinge unter drei Monaten randomisiert entweder direkt nach Diagnose mit einer ART (AZT, 3TC, Lopinavir/r) oder erst bei Symptomen bzw. einer CD4-Zellzahl unter 25 % behandelt (Violari 2008). Es zeigte sich eine deutlich höhere Mortalität bei verzögertem Therapiebeginn (16 versus 4 %).

Ein ART-Beginn bei älteren Kindern ist kein Notfall. Die Entscheidung für oder gegen eine ART ist gut zu überlegen. Angesichts der vermutlich lebenslangen Behandlung, begrenzter Optionen und möglicher Nebenwirkungen ist ein vorzeitiger „Verbrauch“ effektiver Therapien wenig sinnvoll. Bei asymptomatischen Kindern mit einer geringen Viruslast und ohne Immundefekt kann daher zunächst abgewartet werden. Aktualisierte Empfehlungen der Europäischen PENTA Gruppe (Paediatric European Network for Treatment of AIDS), der PAAD und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) sind frei im Internet zugänglich:

- Europäische Empfehlungen: www.pentatrials.org/guidelines.htm
- PAAD: www.kinder-aids.de
- US-Empfehlungen: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines
- Für Entwicklungsländer gibt es WHO-Therapieleitlinien, die die eingeschränkte Verfügbarkeit und das Spektrum der Koinfektionen berücksichtigen: www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html

Viruslast

Die Viruslast liegt in den ersten zwei Lebensjahren um ein Vielfaches höher als bei älteren Kindern, ohne dass dies auf eine schlechtere Prognose hinweist. Im Säuglingsalter werden alle Kinder behandelt. Ab dem 2. Lebensjahr ist laut PENTA ein Therapiebeginn bei einer Viruslast über 100.000 Kopien/ml zu erwägen (Tabelle 3). Es ist zu betonen, dass dies nicht durch klinische Studien abgesichert ist.

Immunologische und klinische Kriterien

Die Besonderheit der T-Zellentwicklung im Kindesalter erfordert eine altersabhängige Bewertung der CD4-Zellzahl (Tabelle 2).

Tabelle 2: Immunologische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter von 1994, basierend auf den absoluten bzw. relativen CD4-Zellzahlen

CDC Stadium*	< 12 Monate		1–5 Jahre		6–12 Jahre	
	Zellzahl/ μ l	(%)	Zellzahl/ μ l	(%)	Zellzahl/ μ l	(%)
Stad. 1: Keine Immunsuppression	≥ 1.500	(≥ 25)	≥ 1.000	(≥ 25)	≥ 500	(≥ 25)
Stad. 2: Mäßige Immunsuppression	750–1.499	(15–24)	500–999	(15–24)	200–499	(15–24)
Stad. 3: Schwere Immunsuppression	< 750	(<15)	< 500	(< 15)	< 200	(< 15)

* Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 1994; 43:826-31.

Der prädiktive Wert der Viruslast alleine ist möglicherweise weniger bedeutsam als die Kombination aus Viruslast und CD4-Zellzahl. AIDS-Risiko und Mortalität korrelieren eng mit den CD4-Zellzahlen. Bei älteren Jugendlichen können diese aus den Therapieempfehlungen für Erwachsene (siehe *Antiretrovirale Therapie*) herangezogen werden. Die PAAD rät bei Kindern nach dem Säuglingsalter in den Stadien N1 (keine Symptomatik) und A1 (Frühsymptome) nicht generell zur ART.

Tabelle 3: Altersspezifische Empfehlungen der PENTA Gruppe 2009: Immunologische, klinische und virologische Kriterien für einen Beginn der ART

Alter	Empfehlung zur Behandlung
0 – 11 Monate	Alle
12 – 35 Monate	CDC Stadium B oder C/WHO Stadium 3 oder 4 CD4-Zellen: < 20 % oder < 1000/µl Erwägen bei Viruslast > 100.000 Kopien/ml
36 – 59 Monate	CDC Stadium B oder C/WHO Stadium 3 oder 4 CD4-Zellen: < 20 % oder < 500/µl Erwägen bei Viruslast > 100.000 Kopien/ml
Über 5 Jahre	CDC Stadium B oder C/WHO Stadium 3 oder 4 CD4-Zellen: < 350/µl Erwägen bei Viruslast > 100.000 Kopien/ml

Therapievoraussetzungen

Die ART von Kindern setzt eine interdisziplinäre Betreuung der Kinder und betroffenen Familien voraus (Abb.1).

Wichtigste Voraussetzung für den Therapieerfolg ist eine ausreichende Adhärenz, die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient/Eltern definierten Therapieziele. In der prospektiven PACTG 377-Studie wurde die Adhärenz (= über die letzten drei Tage vor Ambulanzbesuch keine Gabe verpasst) bei 125 Kindern über 48 Wochen gemessen. Nach dieser Definition waren nur 70 % der Kinder adhärent (Van Dyke 2002). Eine einmal tägliche Gabe könnte die Adhärenz steigern: In der PACTG Study P1021 senkte OD-Gabe von DDI, FTC und Efavirenz bei einer hohen Prozentzahl der Kinder und Jugendlichen die Viruslast unter die Nachweisgrenze (McKinney 2007). Die Einnahmemodalitäten müssen detailliert abgesprochen und dem Tagesablauf der Kinder angepasst sein. Die Adhärenz pubertierender Jugendlicher ist besonders problematisch. Nur bei 1/3 der Jugendlichen ist eine gute Viruslastreduktion oder -kontrolle zu erreichen (Ding 2009). Eine intensive Team-Betreuung gemeinsam mit Pflegepersonal, Psychologen und Sozialarbeitern ist sicher zu stellen. In einer Metaanalyse Adhärenz-fördernder Maßnahmen werden die Unterstützung durch Gleichaltrige (peer support) und heimbasierte Pflege für vielversprechend gehalten (Bain-Brickley 2011). Eine stationäre Aufnahme bei Therapiebeginn oder -wechsel kann erforderlich sein, um die Einnahme durch geschultes Pflegepersonal zu kontrollieren und Nebenwirkungen zu behandeln (gemäß § 39 SGB V, Notwendigkeit einer vollstationären Behandlung).

Die Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen ist altersabhängig; im Kindesalter liegen kaum Daten vor. Erhebliche Unterschiede von Kind zu Kind und Wechselwirkung zwischen antiretroviralen Medikamenten sind beschrieben, weshalb es sinnvoll ist, in größeren Abständen die Plasmaspiegel zu bestimmen, um mangelnde Adhärenz, Einnahmefehler und Unterdosierungen zu erkennen (Fletcher 2009). In der Praxis ist darauf zu achten, dass die Kinder nicht aus ihrer Dosis „herauswach-

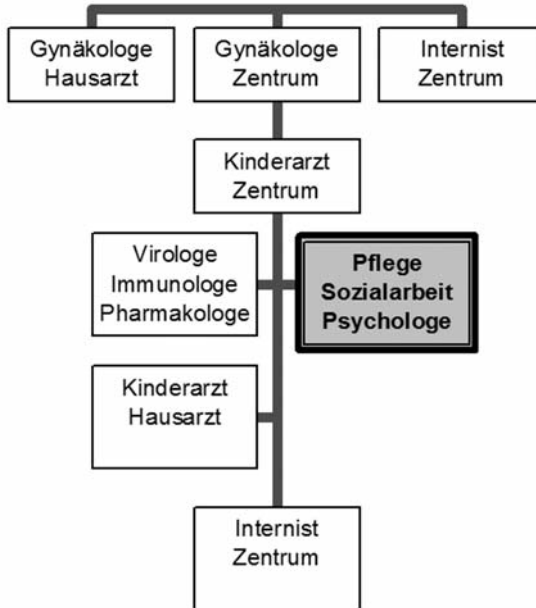


Abb. 1: Interdisziplinäre Betreuung von Kindern und Familien, die von HIV betroffen sind.

sen“. Es ist besser, nach Körperoberfläche als nach Körpergewicht zu dosieren (Menson 2006). Vor Therapieentscheidungen sollten zwei unabhängig voneinander entnommene Blutproben vorliegen. Auf Abstände von mindestens 14 Tagen zu einer Infektion oder Impfung ist zu achten, da diese die Viruslast durch Aktivierung HIV-infizierter Zellen erhöhen können. Der Therapieerfolg wird neben Viruslastmessungen durch regelmäßige Bestimmungen der CD4- und CD8-T-Zellsubpopulationen überprüft.

Therapiestrategie

Eine Eradikation ist derzeit nicht möglich. Selbst bei Kindern, bei denen nach jahrelanger Virussuppression keine HIV-spezifischen Antikörper mehr nachweisbar sind, wird HIV mit ultrasensitiven Assays nachgewiesen (Persaud 2004). Nutzen und Risiken der ART müssen genau abgewogen werden. Kinder sprechen auf eine primäre ART eher schlechter an als Erwachsene (COHERE 2008). Eine lebenslange Dauertherapie hat erhebliche Konsequenzen für die Kinder und ihre Familien. Jede Unterbrechung oder inkonsequente Einnahme verursacht möglicherweise größere Schäden als der (vorläufige) Verzicht. Zur Zeit wird als Primärtherapie eine Kombination aus 2 NRTIs plus entweder einem NNRTI oder einem PI empfohlen (Tab. 4).

Tabelle 4: PAAD-Therapieempfehlungen zur primären (Erstlinien-) ART im Kindesalter

Regime	Empfehlung
2 NRTIs* + PI** oder 2 NRTIs* + NNRTI***	Kinder primär im Rahmen klinischer Studien behandeln

* AZT, DDI, 3TC und Abacavir (FTC und TDF noch ohne ausreichende Daten)

** z.B. Lopinavir/r oder Fosamprenavir *** Nevirapin oder Efavirenz (ab dem 3. Lebensjahr)

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sollten möglichst alle Kinder in klinischen Studien therapiert werden (z. B. PENTA=Paediatric European Network for Treatment of AIDS, <http://www.pentatrials.org>, Tel. Diana Gibb ++44 20 7670-4709; Lynda Harper -4791).

In der randomisierten PENPACT 1-Studie, einer Kollaboration von PENTA und der amerikanischen PACTG-Studiengruppe fand sich bei 263 Kindern zwischen PI- oder NNRTI-basierter Therapie (bei jeweils 2 NRTIs) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Viruslastreduktion über eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren (Babiker 2011). Für Kinder, die Nevirapin als „single dose“ Transmissionsprophylaxe bekommen haben (verbreitet in Afrika) und sich dennoch infiziert haben, ist dies anders: Hier sind Lopinavir/r-basierte Regime wirksamer (Palumbo 2010).

Substanzklassen

Im Folgenden werden die derzeit verwendeten Substanzen im Hinblick auf Indikation, Einnahmemodus und Dosis vorgestellt. Fast alle können zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden und Hautausschlag führen. Eine dauerhafte Hypercholesterinämie wird bei einem Teil der Kinder beobachtet, die Langzeitfolgen sind unbekannt (Jacobson 2011): Bei vielen Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit langjähriger Exposition gegenüber ART werden Veränderungen der Koronargefäße in der MR-Angiographie gefunden (Mikhail 2011).

NRTIs

Die Kombination zweier NRTIs als Teil der ART ist meist gut verträglich. Selten verursachen NRTIs neuromuskuläre Funktionsstörungen, Kardiomyopathie, Neuropathie, Panzytopenie, Pankreatitis, Laktatazidose und Hepatomegalie, wahrscheinlich aufgrund mitochondrialer Toxizität. Weniger mitochondrial toxisch sind 3TC, Abacavir, FTC und Tenofovir. Antagonistische NRTI-Kombinationen wie AZT+D4T oder FTC+3TC sind zu vermeiden.

AZT (Zidovudin) gibt es als Retrovir® Kapseln, Suspension, Tabletten und Ampullen. Dosierung: 2 x 180 mg/m² p.o. Die Maximaldosis beträgt 2 x 300 mg.

3TC (Lamivudin) gibt es als Epivir® Tabletten und Suspension. Die Dosierung ist 2 x 4 mg/kg, maximal 2 x 150 mg, im Alter < 3 Monate: 2 x 2 mg/kg. Bei älteren Kindern (> 35 kg KG) kann mit Kombinationstabletten wie Combivir® (300 mg AZT + 150 mg 3TC) oder Kivexa® (300 mg 3TC + 600 mg ABC) begonnen und so die tägliche Tablettenmenge reduziert werden. Die einmal tägliche Gabe von 3TC mit ABC war in der PENTA 13 Studie bei Kindern virologisch nach 24 Wochen so effektiv wie die zweimal tägliche Gabe (Bergshoeff 2005). Angesichts der HBV-Aktivität kann es sinnvoll sein, 3TC bei Kindern mit chronischer Hepatitis B in die ART zu integrieren. Bei HIV-negativen Kindern mit chronischer Hepatitis B (insbesondere <7 Jahre) wird durch den frühen Einsatz von 3TC eine hohe HBe/HBs-Serokonversionsrate erreicht (Choe 2007). Zu HBV/HIV-koinfizierten Kindern liegen jedoch keine systematischen Daten vor. Es ist auch zu bedenken, dass eine langjährige 3TC-Therapie die Gefahr von HBV-Resistenzen birgt.

DDI (Didanosin) steht als Videx® Tabletten und Suspension zur Verfügung und wird mit 2 x 90–150 oder 1 x 200 mg/m² dosiert, im Alter < 3 Monate mit 2 x 50 mg/m². Die Maximaldosis ist 1 x 250 mg (<60 kg) bzw. 1 x 400 mg (>60 kg). DDI sollte nüchtern eingenommen werden.

Abacavir (ABC) gibt es als Ziagen® Tabletten und Suspension. Die Dosierung ist 2 x 8 mg/kg, maximal 2 x 300 mg. In der PENTA5-Studie waren ABC-Kombinationen virologisch effektiver als Kombinationen mit AZT und 3TC. Es kann in Kombination

mit 3TC auch einmal täglich gegeben werden (PENTA 13, s.o.). Nachteil von ABC ist, dass sich insbesondere bei jüngeren Kindern eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR) nur schlecht abschätzen lässt. Die HSR ist eindeutig mit HLA-B57 assoziiert – ohne HLA-Typisierung kein Abacavir mehr beginnen! Bei HLA B57-positiven Kindern sollten alternative Substanzen genutzt werden. Da die HSR selten auch bei B57-Negativität vorkommen kann, sollten Eltern dennoch über die HSR aufgeklärt werden. Bei Verdacht muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, da eine Reexposition potentiell tödlich sein kann (Einzelbeobachtungen bei Erwachsenen). Gegebenenfalls ist bei Beginn der Abacavir-Therapie bzw. bei fraglichen Unverträglichkeitsreaktionen eine stationäre Überwachung sinnvoll.

Emtricitabin (FTC) gibt es als Emtriva® Kapseln und Suspension. FTC eignet sich für die einmal tägliche Gabe. In einer nicht randomisierten Studie bei 116 Kindern (davon 71 unbehandelt) in Mexiko, Panama, Südafrika und den USA wurde FTC in der Dosis 1 x 6 mg/kg/Tag (kombiniert mit D4T und Lopinavir/r) über den Zeitraum von 3 Jahren gegeben (Saez-Llorens, 2008). Eine Viruslast unter 50 Kopien/ml wurde bei 62 % der Kinder erreicht. FTC wurde gut vertragen, aber im Vergleich zu anderen NRTIs liegen bislang keine kontrollierten Studien bei Kindern vor. Die Maximaldosis ist 200 mg/Tag. In PACTG P1021 sank die Viruslast bei 37 unbehandelten Kindern zwischen 3 und 21 Jahren in 70 % unter der einmal täglichen Gabe von FTC, DDI und Efavirenz unter die Nachweisgrenze (McKinney 2007). Eine Kontrollgruppe mit zweimal täglicher Gabe fehlte allerdings.

Tenofovir (TDF) gibt es nur als Viread® Tabletten (300 mg). Bei 18 Kindern zwischen 6–16 Jahren erwies sich eine Dosis von 1 x 200 mg/m² als verträglich (Hazra 2004). Es wird zu den Mahlzeiten eingenommen. Bislang liegen keine kontrollierten Studien zur Effektivität im Kindesalter vor. Tenofovir kann bei Kindern signifikante Nebenwirkungen an Nieren und Knochen haben (Gafni 2006, Purdy 2008). Es ist auch gegen HBV wirksam und kann z.B. in Kombination mit FTC bei HBV-koinfizierten Kindern eingesetzt werden.

D4T (Stavudin) gibt es als Zerit® Kapseln und Suspension. Die Dosierung ist 2 x 1 mg/kg, die Maximaldosis 2 x 40 mg. Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos potentiell fataler Laktatazidosen, Lipoatrophie und Neuropathie wird der Einsatz nicht mehr empfohlen. D4T sollte nur dann verwendet werden, wenn es keine Alternativen gibt – und in diesem Fall nur so kurz wie möglich.

NNRTIs

Wichtig ist, dass es innerhalb weniger Wochen zur Kreuzresistenz gegenüber der gesamten Substanzklasse kommen kann. Eine einzige Nevirapin-Dosis zur perinatalen Transmissionsprophylaxe ist später mit einem schlechterem Therapieansprechen bei Säuglingen assoziiert (Lockman 2007). Die Saftformen der NNRTIs werden von Kindern geschmacklich gegenüber den PI-Säften meist bevorzugt.

Efavirenz (EFV) ist ab dem 3. Lebensjahr zugelassen und gibt es als Sustiva® Kapseln und Suspension. Die Metabolisierung ist abhängig von CYP2B6. In einer Kohorte in Uganda wurde gezeigt, dass unter der Standard-Dosierung die EFV Spiegel sehr variabel und die Kinder z. T. unterdosiert waren (Fillikes, 2011). Die derzeitige Dosierung ist 1 x täglich nach Körpergewicht: 10–15 kg: 200 mg, 15–20 kg: 250 mg, 20–25 kg: 300 mg, 25–33 kg: 350 mg, 33–40 kg: 400 mg, >40 kg: 600 mg, maximal 1 x 600 mg. Es sollte nüchtern eingenommen werden. Fettreiche Mahlzeiten sollten vermieden werden. Die Suspension muss um 20 % höher dosiert werden als die Kapseln. ZNS-Symptome wie Schwindel, Alpträume und depressive Stimmungslage scheinen im Kindesalter eher selten zu sein. In ca. 30 % wird ein juckendes makulöses Exanthem

beobachtet, das sich trotz Fortführung der Therapie innerhalb von Tagen bessert. Bei einigen Patienten kommt es zu erhöhten Lipiden im Serum. Nach der Pubertät ist bei Mädchen auf eine sichere Kontrazeption zu achten (Teratogenität!).

Nevirapin (NVP) gibt es als Viramune® Tabletten und Saft. Es wird einschleichend über 14 Tage mit 1 x 120 mg/m² dosiert, dann mit 2 x 120–200 mg/m², maximal mit 2 x 200 mg. In einer retrospektiven Analyse hatten Kinder, die mehr als 300 mg/m²/Tag erhielten, eine bessere Viruslastreduktion als bei geringerer Dosis; zudem war die einmal tägliche Gabe ebenso effektiv wie die zweimal tägliche Gabe (Verweel 2003). Die häufigste Nebenwirkung in den ersten Wochen ist ein ausgeprägtes Exanthem, das in ca. 16 % auftritt und den Abbruch erfordern kann. Lebensbedrohliche Komplikationen wie Stevens-Johnson-Syndrome sind sehr selten. Durch das Einschleichen der Dosis wird die Häufigkeit der Exantheme reduziert. Hepatotoxizität ist bei Kindern relativ selten.

Etravirin (TMC125) gibt es als Intelence® Tabletten (100 mg) und ist bei Erwachsenen mit NNRTI-Resistenzen wirksam. Im Rahmen einer Salvage-Therapie wurde bei 5 Kindern und 18 Adoleszenten ein virologisches und immunologisches Ansprechen gezeigt (Briz 2011). Etravirin ist mit den Mahlzeiten einzunehmen, eine zweimal tägliche Gabe ist notwendig (Phase II Studie: 2 x 5,2 mg/kg). Daten zur Dosis, Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität bei Kindern fehlen weitgehend.

Proteaseinhibitoren

Eine mehr als zehnjährige Exposition gegenüber PIs blieb in der Schweizer Kohorte bisher ohne schwerwiegende Komplikationen (Rudin 2008). Es finden sich allerdings Hyperlipidämien (Lainka 2002). Eine verminderte Knochendichte kann Folge eines möglicherweise durch PIs gestörten Knochenstoffwechsels sein (Mora 2004). Insulinresistenz ist eine seltene Nebenwirkung (Bitnun 2005).

Lopinavir/Ritonavir gibt es als Tablette in der Dosis von 100 mg für Kinder und als Suspension (80 mg Lopinavir/ml). Die Tabletten können nicht geteilt oder zerdrückt werden (Best 2011). Lopinavir ist sehr effektiv bei therapie-naiven, intensiv vorbehandelten Kindern und bei Säuglingen unter 6 Monaten (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004, Resino 2005, Chadwick 2011). Dosierte wird entweder mit 2 x 300 mg/m²/Tag oder nach Körpergewicht, 7–15 kg: 2 x 12 mg LPV und 3 mg RTV/kg, 15–40 kg: 2 x 10/2,5 mg/kg, >40 kg: maximal 2 x 400/100 mg. Die Suspension wird mit den Mahlzeiten eingenommen, bei den Tabletten ist keine Nahrungsaufnahme notwendig. Bei Säuglingen ≤6 Wochen und Neugeborenen ist wahrscheinlich sogar noch höher als 2 x 300 mg/m² zu dosieren (Chadwick 2011). Die Komedikation mit einem NNRTI erfordert eine um ca. 30 % höhere Dosierung von Kaletra®. Eine einmal tägliche Gabe im Kindes- und Jugendalter wird zur Zeit in der PENTA 18 Studie randomisiert untersucht.

Fosamprenavir ist ab dem 3. Lebensjahr zugelassen und wird als Telzir® Suspension (50 mg/ml) und Tabletten zu 700 mg verabreicht. Die Dosierung beträgt 2 x 18 mg/kg mit RTV-Booster (2 x 3 mg/kg) und 2 x 30 mg/kg ohne RTV-Booster. Vorläufige Langzeitdaten (> 180 Wochen) zeigen eine gute Viruslastreduktion (Palladino 2010). Fosamprenavir wird mit den Mahlzeiten eingenommen.

Nelfinavir gibt es als Viracept® Tabletten. Die Substanz ist für Kinder ab dem 3. Lebensjahr zugelassen. In der PENTA 7-Studie hat sich die Substanz in Kombination mit D4T+DDI auch bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von < 3 Monaten als wirksam erwiesen (Aboulker 2004). Die Dosierung beträgt 2 x 55 mg/kg, im Alter < 3 Monate: 2 x 75 mg/kg. Maximal können 2 x 1250 mg täglich gegeben werden. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Um die Einnahme zu erleichtern, kön-

nen die Tabletten zerstampft, in Flüssigkeit gelöst oder vom Apotheker verkapselt werden (mit sog. Leerkapsel 0). Nelfinavir in Pulverform hat sich in der PENTA 5 Studie als schlecht verträglich erwiesen und wird nicht mehr empfohlen, weil damit keine ausreichenden Wirkspiegel von Nelfinavir erreicht werden.

2007 wurde Nelfinavir in Europa vorübergehend vom Markt genommen, weil es bei der Produktion zur Kontamination mit dem potenziell krebserregenden Ethylmethansulfonat gekommen war. Mittlerweile steht es wieder zur Verfügung.

Ritonavir ist für Kinder ab dem 12. Lebensmonat zugelassen. Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Störungen mit Bauchschmerzen und Erbrechen. Ritonavir sollte als Norvir® Kapsel und nicht als Lösung eingenommen werden, da diese geschmacklich meist nicht toleriert wird. Ritonavir wird heute vorwiegend in der Dosierung 2 x 75 mg/m² als Booster eingesetzt: Sonst beträgt die Dosierung 2 x 350–400 mg/m², maximal 2 x 600 mg. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen.

Indinavir ist für Kinder unter 16 Jahre derzeit in Deutschland nicht zugelassen; es wird ohnehin wegen seiner schlechten Verträglichkeit kaum noch verwendet.

Saquinavir gibt es seit 2006 nur noch als Invirase® 500 mg Tabletten. Die Dosierung im Kindesalter ist unbekannt, begrenzte Erfahrung besteht mit 2 x 50 mg/kg. Es sollte wegen seiner schlechten Bioverfügbarkeit nur in Kombination mit Ritonavir eingesetzt werden.

Atazanavir gibt es als Reyataz® Kapseln und Pulver. Es wird einmal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen. In den USA zugelassen ab dem 6. Lebensjahr. Es wird ungeboostert in der Dosierung 520 mg/m² (2–13 Jahre) oder 620 mg/m² (13–21 Jahre) gegeben. Kapseln werden mit 205 mg/m² gegeben, das Pulver mit 310 mg/m², die PK-Daten waren aber ≤ 2 Lebensjahre sehr variabel (Kiser 2011).

Tipranavir gibt es als 250 mg Aptivus® Softgel-Kapseln. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen und mit RTV geboostert. In den USA gibt es eine Zulassung ab dem 2. Lebensjahr. Die Dosierung beträgt 375 mg TPV/m² + 150 mg RTV/m² zweimal täglich (Maximaldosis TPV 500 mg + RTV 200 mg). Dosierung nach Körpergewicht: 2 x 14 mg/kg TPV + 6 mg/kg RTV täglich. Bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen konnte eine Viruslastreduktion nach 12 Monaten von 35 % unter 50 Kopien/ml erreicht werden (Salazar 2008). Kontraindikationen sind Hepatitiden und andere Lebererkrankungen. Bei Erwachsenen sind selten Spontanblutungen bei Hämophilen und intrakranielle Blutungen beschrieben.

Darunavir gibt es als Prezista® 400 und 600 mg Tabletten. Unter Darunavir/r erreichten in einer Studie an vorbehandelten Kindern und Jugendlichen 48 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 12 Monaten. Die Verträglichkeit war gut (Blanche 2009).

Entry- und Integraseinhibitoren

Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®) ist in den USA zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Die Substanz wird täglich mit 2 x 2 mg/kg subkutan injiziert. Größere Erfahrungen und kontrollierte Studien zu T-20 im Kindesalter fehlen.

Maraviroc (Celsentri® Tabletten zu 150 und 300 mg) und andere CCR5-Antagonisten sind bei Erwachsenen als wirksam beschrieben. Sie werden bisher bei Kindern noch nicht eingesetzt, da Daten zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität fehlen. CCR5-Tropismus-Assays sind Voraussetzung für den Einsatz.

Raltegravir gibt es als 400 mg Isentress® Tabletten und ist bei Erwachsenen wirksam. Vorläufige Daten einer Open-Label-Studie mit einer Kautablette 2 x 6 mg/kg/Tag zeigen es als verträglich und sicher (Nachman 2010). Langzeitdaten zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität fehlen noch.

Interaktionen

Zahlreiche Interaktionen können die Steuerung der Therapie erschweren (siehe Kapitel *Interaktionen*). Ein besonderes Problem ist zum Beispiel die Behandlung von Begleitinfektionen (TBC, CMV etc.). Es wird empfohlen, Rücksprache mit einem Zentrum zu nehmen, das Erfahrungen mit der ART im Kindesalter hat.

Beurteilung der Therapieeffektivität

Im Vergleich zu Erwachsenen scheint die Viruslastsuppression durch ART bei Kindern weniger ausgeprägt und dauerhaft zu sein. Studien mit Beobachtungsdauer von zwei Jahren zeigten jedoch, dass trotz unzureichender Viruslastsuppression eine eindrucksvolle Immunrekonstitution erreicht wird (Ghaffari 2004, Kovacs 2005).

Die klinische Effektivität der ART wird bei Kindern an Wachstum und psychomotorischer Entwicklung gemessen: Eine Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit kann zwei Jahre nach ART-Beginn erwartet werden (Nachman 2005a). Die Daten in Bezug auf den neuropsychologischen Status sind nicht so gut: In einer prospektiven Studie bei 489 Kindern zeigte sich über ein Jahr Beobachtungsdauer trotz hoher virologischer Effektivität keine Besserung (Jeremy 2005). Möglicherweise sind längere Beobachtungsintervalle notwendig.

Therapieversagen und Therapieumstellung

Viele Kinder können mit der ersten Kombination über viele Jahre ohne Komplikationen behandelt werden.

Folgende Punkte sprechen für ein virologisches Therapieversagen: 1. Die Viruslast wird nach sechs Monaten um weniger 1,5 Logstufen reduziert. 2. Die Viruslast steigt nach zunächst gutem Ansprechen wieder auf über 10.000 Kopien/ml oder um mehr als eine 1 Logstufe über den Nadir an, oder der Initialwert wird überschritten. Trotz einer unter ART nachweisbaren Virusreplikation befindet sich der überwiegende Teil der Kinder meist in einem immunologisch und klinisch stabilen Zustand.

In der PENPACT 1-Studie (s. o.) wurde bei 263 Kindern untersucht, ob es einen Unterschied macht, ob bereits über 1.000 oder erst ab 30.000 Kopien/ml umgestellt wird (Babiker 2011). Interessanterweise ergab sich über eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Viruslastreduktion und kein erhöhtes Risiko für PI- oder NNRTI-Resistenzen, wenn die Therapie bei höherer Viruslast umgestellt wurde.

Immunologische Kriterien des Therapieversagens sind abfallende CD4-Zellen. Als Richtwert gilt eine Abnahme von mindestens 30 % des Absolutwertes in weniger als sechs Monaten. Bei Kindern mit relativen CD4-Zellwerten von weniger als 15 % kann auch eine Abnahme von über 5 % als Therapieversagen gelten.

Als klinisches Therapieversagen gelten Toxizität der Medikamente, eine klinische Progression, eine auffällige Häufung banaler Infekte ohne Änderung des CDC-Stadiums, eine beginnende Enzephalopathie oder eine Gedeihstörung.

Bei 25–30 % der Kinder ist die Adhärenz unzureichend. Sie kann mit Fragebögen, Plasmaspiegelbestimmungen und Resistenztests besser abgeschätzt werden.

Bei Erwachsenen wurde in randomisierten Studien gezeigt, dass eine Resistenztest-gesteuerte Umstellung das Therapieansprechen verbessert, bei Kindern gibt es eine kleinere prospektive Studie (Englund 2004).

Meist enthält das erste Regime zwei NRTIs (z.B. AZT+3TC). Es ist dann sinnvoll, zwei neue NRTIs (z.B. ABC+DDI) zu wählen und mindestens eine neue Substanzklasse einzuführen, sofern dies möglich ist. Zum Einsatz intensiver Therapien mit fünf oder sechs antiretroviralen Substanzen liegen im Kindesalter keine Daten vor. Dennoch

kann es in Einzelfällen mit Therapieversagen trotz multipler Vortherapie notwendig sein, bis zu fünf Medikamente einzusetzen.

Supportive Therapie und Prophylaxen

Bei rechtzeitiger Diagnose und Behandlung der perinatalen HIV-Infektion sind gewöhnliche Infektionen nicht häufiger als bei immungesunden Kindern. Immunglobulinsubstitution und Prophylaxen gegen PCP oder Pilzinfektionen sind dann nicht notwendig (Nachman 2005b). Die STIKO hat zur Impfung HIV-infizierter Kinder Stellung genommen: www.rki.de.

Wenn die ART noch nicht greift und die Immunrekonstitution noch nicht ausreicht, kann es auch heute noch zu AIDS kommen (siehe *AIDS-Kapitel*, Darstellung aller OIs bei Kindern unter www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm).

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Außerhalb des Krankenhauses erworbene schwere Pneumonien bei HIV-infizierten Kindern können CMV und/oder *Staphylococcus aureus* als Ursache haben. Die wichtigste Assoziation besteht aber mit PCP (Punpanich, 2011). Jeder HIV-exponierte Säugling mit Husten und Sauerstoffbedarf hat bis zum Ausschluss (Bronchiallavage) eine PCP. Die PCP kann sich foudroyant in wenigen Tagen, aber auch subakut über Wochen entwickeln. Die rasche Gabe von hochdosiertem Cotrimoxazol kann Leben retten (drei Wochen 20 mg TMP/kg/Tag, in 3–4 Einzeldosen i.v. über 1 Stunde). In leichten Fällen, wenn die Akutphase der PCP überstanden und die gastrointestinale Aufnahme sichergestellt ist (kein Durchfall) kann auch oral behandelt werden. Bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit wird Pentamidin 4 mg/kg einmal täglich über 60–90 min eingesetzt. Steroide sind dringend indiziert; Prednison initial 2 mg/kg/Tag für 1 Woche, dann über 3 Wochen ausschleichen (z. B. 1 mg/kg über 1 Woche gefolgt von 0,5 mg/kg über 1 Woche, dann absetzen).

Eine PCP-Prophylaxe (150 mg/m² oder 5 mg/kg TMP/Tag an 3 Tagen der Woche) ist bei allen Kindern über 12 Monaten, bei neu diagnostizierten Kindern mit unvollständiger Immunrekonstitution (Primärprophylaxe) und nach überstandener PCP notwendig (Sekundärprophylaxe). Nach Immunrekonstitution unter ART kann die PCP-Prophylaxe bei Erreichen der CD4-Altersnormwerte abgesetzt werden (Urschel 2005).

Cytomegalie-Virus (CMV)

Ganciclovir wird über 2–3 Wochen intravenös über 1–2 Stunden in einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (in 2 Einzeldosen) verabreicht, gefolgt von einer oralen Dauertherapie mit Valganciclovir (Suspension in der Apotheke herstellen lassen) in der Dosierung (20 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Einzeldosen). In der Behandlung der angeborenen CMV-Infektion ohne HIV-Koinfektion ist eine orale Valganciclovir-Gabe bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres effektiv (Amir 2010). Zurzeit wird für HIV und CMV-koinfizierte Kinder noch eine lebenslange Erhaltungstherapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir empfohlen, allerdings ist bei vollständiger Immunrekonstitution ein Absetzen wahrscheinlich möglich.

Tuberkulose

Zu Details siehe auch das *Tuberkulose-Kapitel*. Es ist auf Interaktionen zwischen tuberkulostatischen und antiretroviralen Medikamenten zu achten. Bei neu HIV-diag-

nostizierten und Kindern mit TBC sollte die ART erst nach vier Wochen tuberkulostatischer Therapie begonnen werden. Anfangs wird eine Therapie mit täglichen oralen Einzeldosen Isoniazid (10–15 mg/kg), Rifampicin (10–20 mg/kg), Pyrazinamid (20–40 mg/kg) und Ethambutol (15–25 mg/kg) gegeben. Bei Sensitivität gegenüber Isoniazid und Rifampicin können Ethambutol und Pyrazinamid nach zwei Monaten abgesetzt werden. Isoniazid und Rifampicin werden fortgeführt. Die minimale Gesamttherapiedauer beträgt für die pulmonale Tuberkulose 9 Monate und für extrapulmonale Formen 12 Monate.

Kommt es unter TBC-Therapie und ART zu Fieber, einer Zunahme von Lymphknotenschwellungen, pulmonalen und ZNS-Infiltraten, ist dies als Immunrekonstitutionsyndrom zu werten. In diesen Fällen wird eine 1–2-wöchige Therapie mit Steroiden oder nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten empfohlen.

Zusammenfassung

Die HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen. Bei der ART-Indikation werden die spezielle Virusdynamik und das sich entwickelnde Immunsystem des Kindes berücksichtigt. Ziel ist es, die ART bei maximaler Effektivität unter Vermeidung langfristiger Nebenwirkungen individuell zu steuern. Nachhaltige Erfolge werden mit der antiretroviralen Therapie erzielt durch

- interdisziplinäre Zusammenarbeit
- standardisiertes Vorgehen
- Teilnahme an multizentrischen Studien

Entwicklung neuer Medikamente und Strategien

Das klinische Bild der kindlichen HIV-Infektion hat sich in den westlichen Ländern von einer meist tödlichen zu einer chronischen Infektion gewandelt. Dies steht im Kontrast zu den Entwicklungsländern, wo ein Großteil der Kinder keinen Zugang zu ART hat: Die WHO schätzt, dass von den weltweit ca. 1,2 Millionen Kindern unter 15 Jahren weniger als 30 % antiretroviral behandelt werden (WHO 2010).

Literatur

- Aboukjer JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. HAART started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS* 2004;18:237-45.
- Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010;169:1061-7.
- Babiker A, Castro H, Compagnucci A et al. Antiretroviral therapy initiation with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor combination and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011; published online Feb 1. DOI:10.1016/S1473-3099(10)70313-3.
- Bain-Brickley D, Butler LM, Kennedy GE, Rutherford GW. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;12:CD009513.
- Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, et al. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005, 10: 239-46.
- Best BM, Capparelli EV, Diep H, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. *J AIDS* 2011, 58:385-91.
- Bitnun A, Sochett E, Dick PT, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive HIV-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:168-74.
- Blanche S, Bologna R, Cahn P, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009, 23:2005-13
- Bologna R, Rugina S, Cahn P, et al. Safety and efficacy of darunavir co-administered with low-dose ritonavir in treatment-experienced children and adolescents at week 24. Abstract LB78, 15th CROI 2008, Boston.
- Brambilla P, Bricalli D, Sala N, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:2415-22.

- Briz V, Palladino C, Navarro M, et al. Etravirine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected paediatric patients. *HIV Med* 2011 Mar 13. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00907.x.
- Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr* 2012, 160:60-6.e1.
- Burri M, Wiltshire H, Kahlert C, Wouters G, Rudin C. Oral valganciclovir in children: single dose pharmacokinetics in a six-year-old girl. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:263-6.
- Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG, et al. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011, 25:643-9.
- Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:92-8.
- Church JA, Hughes M, Chen J, et al. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for HIV 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:713-8.
- Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS* 2008, 22:1463-73.
- Ding H, Wilson CM, Modjarrad K, et al. Predictors of suboptimal virologic response to highly active antiretroviral therapy among hiv-infected adolescents: analyses of the reaching for excellence in adolescent care and health (REACH) project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009, 163:1100-5.
- Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9:97-11.
- Englund JA, Raskino C, Vavro C, et al. Mutations linked to drug resistance, HIV type 1 biologic phenotype and their association with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:15-22.
- Filleke Q, Natukunda E, Balungi J, et al. Pediatric underdosing of efavirenz: a pharmacokinetic study in Uganda. *J AIDS* 2011, 58:392-8.
- Fletcher CV. Antiretroviral drug-drug interaction considerations for HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28:429-30.
- Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther* 2004; 9:297-9.
- Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS* 1995; 9:455-61.
- Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 118.
- Ghaffari G, Passalacqua DJ, Caicedo JL, et al. Two-year clinical and immune outcomes in HIV-infected children who reconstitute CD4 T cells without control of viral replication after combination antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2004, 114:604-11.
- Gibb DM, Duong T, Leclezio VA, et al. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of HAART in children with HIV type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:446-50.
- Grosch-Wörner I, Schäfer A, Obladen M, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2903-11.
- Hazra R, Balis FM, Tullio AN, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:124-9.
- Jacobson DL, Williams P, Tassiopoulos K, et al. Clinical management and follow-up of hypercholesterolemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTG 219C study. *J AIDS* 2011, 57:413-20.
- Kiser JJ, Rutstein RM, Samson P, et al. Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS* 2011, 25:1489-96.
- Kovacs A, Montepiedra G, Carey V, et al. Immune reconstitution after receipt of HAART in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis* 2005, 192:296-302.
- Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in HIV-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2002;110:e56.
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *NEJM* 2007;356:135-47.
- McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: *Pediatrics* 2007;120.
- McCormey G, Bhumbra N, Ma JF, et al. Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003;111:e275-81.
- Menson EN, Walker AS, Sharland M, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. *BMJ* 2006; 332: 1183-7.
- Mikhail IJ, Purdy JB, Dimock DS, et al. High rate of coronary artery abnormalities in adolescents and young adults infected with human immunodeficiency virus early in life. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:710-2.
- Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-14):1-92.
- Mora S, Zamproni I, Beccio S, et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:24-8.
- Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:492-8.

Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, et al. Growth of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24:352-7.

Nachman S, Gona P, Dankner W, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics* 2005, 115:e488-94.

Nachman S, Acosta E et al. Interim Results from IMPAACT P1066: Raltegravir Oral Chewable Tablet Formulation in Children 6 to 11 Years. Abstract 161LB, 14th CROI 2010, San Francisco

Neubert J, Niehues T, Baumann U, et al. Guideline for Antiretroviral Therapy of HIV-Infected Children and Adolescents. *Klin Padiatr.* 2012 Mar 9. [Epub ahead of print]

Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nefinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:733-40.

Palladino C, Briz V, Policarpo SN, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29:563-6

Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010, 363:1510-20.

PENTA Steering Committee, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* 2009,10:591-613.

Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol* 2004, 78:968-79.

Punpanich W, Groome M, Muhe L, Qazi SA, Madhi SA. Systematic review on the etiology and antibiotic treatment of pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:e192-202.

Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008;152:582-4.

Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005, 21:398-406.

Rudin C, Burri M, Shen Y, Rode R, Nadal D. Long-term safety and effectiveness of ritonavir, nefinavir, and lopinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2008, 27:431-7.

Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated HIV type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics* 2001, 107:E4.

Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, et al. Long-term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based highly active antiretroviral therapy regimens in human immunodeficiency virus-infected pediatric subjects. *Pediatrics* 2008;121:

Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22:216-24.

Salazar JC, Cahn P, Yogev R, Negra MD, et al. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS* 2008, 22:1789-98.

Urschel S, Ramos J, Mellado M, et al; the European PCP-withdrawal Study Group. Withdrawal of *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis in HIV-infected children under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:2103-2108.

Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2002; 109:e61.

van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:93-102

Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS* 2003, 17:1639-47.

Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008, 359:2233-44.

Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:183-91.

WHO Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010. <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/en/index.html>

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children, National Pediatric and Family Resource Center (NPHRC), Health Resources and Services Administration (HRSA) and National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, March 2005, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>

TEIL 6

Spezielle Probleme der HIV-Medizin

24. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen

JAN-CHRISTIAN WASMUTH UND JÜRGEN KURT ROCKSTROH

HIV und HCV-Koinfektion

Epidemiologie und Transmissionswege

Aufgrund gleicher Transmissionswege kommen HIV/HCV-Doppelinfektionen häufig vor. In Deutschland sind etwa 10.000 (15 % aller HIV-Patienten), in den USA 240.000 Menschen (30 %) mit beiden Viren infiziert. In Ost-Europa sind die Raten häufig höher (Rockstroh 2005). So sind in Russland aufgrund der hohen Zahl von i.v.-Drogenkonsumenten etwa 70 % der 940.000 HIV-Patienten zusätzlich HCV-positiv. Durch Spritzentauschprogramme und Rehabilitationsmaßnahmen hat sich in Westeuropa die HCV-Neuinfektionsrate durch intravenösen Drogenabusus deutlich verringert. So sank zum Beispiel in Barcelona die HCV-Prävalenz unter Patienten mit neu diagnostizierter HIV-Infektion von 24 % in 2000–2002 auf 10 % in 2006–2008 (Trevino 2009).

Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund zehnmals infektiöser als HIV ist, sind besonders intravenös Drogenabhängige und Empfänger von Blutprodukten von einer Doppelinfektion betroffen. Bei Nadelstichverletzungen besteht nach Exposition mit HCV-kontaminiertem Blut eine Transmissionswahrscheinlichkeit von weniger als 2 %, möglicherweise sogar noch niedriger, d.h. um 0,3 % wie bei HIV (Kubitschke 2007). Die sexuelle Transmission von HCV ist dagegen deutlich seltener als die Übertragung von HBV oder HIV (Transmissionsrisiko < 1 %). Etwa 4–8 % der HIV-infizierten homosexuellen Patienten haben auch eine Hepatitis C. In den letzten Jahren wurden zunehmend akute HCV-Infektionen bei HIV-positiven homosexuellen Männern in Ballungszentren wie London, Paris, Amsterdam und Berlin, aber auch in den USA, Australien und Taiwan beobachtet. Wesentliche Risikofaktoren der sexuellen Übertragung sind koexistente Infektionen wie Syphilis oder Lymphogranuloma venereum, sexuelle Praktiken mit einem erhöhten Verletzungsrisiko der Schleimhäute wie Fisting oder Gruppensex, aber auch der Konsum von Kokain oder Amphetaminen. Die perinatale Transmission von Hepatitis C ist bei Immunkompetenten selten (< 1 %), steigt aber bei unbehandelten HIV-Patientinnen mit zunehmender Immundefizienz auf bis zu 20 % an. Unter ART ist das Risiko vermutlich nicht erhöht und liegt bei gleichzeitiger Sectio unter 3 % (Pembrey 2005). Bei HCV-monoinfizierten Patientinnen wird das HCV-Transmissionsrisiko durch eine Sectio allerdings wohl nicht reduziert (Indolfi 2009).

Klinischer Verlauf, Wechselwirkungen HIV und HCV

Der klinische Verlauf einer HCV-Koinfektion wird durch die HIV-assozierte Immunsuppression bestimmt. Mit fortschreitender Immunsuppression wird der Verlauf der Hepatitis C beschleunigt. Die Latenzperiode bis zum Auftreten eines Leberversagens oder eines Leberkarzinoms bei koinfizierten Patienten beträgt etwa 10–20 Jahre; bei HCV-Monoinfektion beträgt sie etwa 30–40 Jahre (Benhamou 1999). Durch die verbesserte ART steigt die Wahrscheinlichkeit, ein Leberversagen zu „erleben“. Die Hepatitis-assozierte Mortalität hat erheblich zugenommen, in einigen Zentren ist Leberversagen die häufigste Todesursache bei HIV-Patienten (Rosenthal 2007). Umgekehrt gibt es keinen sicheren Einfluss der Hepatitis C auf den Verlauf der HIV-Infektion, deren Progressionsgeschwindigkeit durch ART nicht verändert wird (Rockstroh 2005). Eine ART verbessert die Immunfunktion und damit den ungünstigen Verlauf der Hepatitis C. Vor allem bei guter Immunrekonstitution wird ein Leberversagen hinaus-

gezögert (Pineda 2007). Daher wird bei HCV-koinfizierten Patienten ein früherer ART-Beginn schon ab < 500 CD4-Zellen/ μ l empfohlen. Allerdings kann die Hepatitis C die Hepatotoxizität antiretroviraler Substanzen verstärken – bis zu 10 % der Patienten müssen ihre Therapie wegen schwerer Hepatotoxizität beenden. Ein Risiko besteht vor allem bei DDI und D4T, die bei Koinfektion vermieden werden sollten. Auch Nevirapin und Tipranavir sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Nach ART-Beginn wird mitunter temporär ein Anstieg der Transaminasen beobachtet. Grund dafür ist wahrscheinlich eine durch die verbesserte Immunlage verstärkte entzündliche Aktivität der Hepatitis C. Langzeitbeobachtungen legen dennoch den Schluss nahe, dass ART den Verlauf der Hepatitis C günstig beeinflusst und die Vorteile mögliche Nebenwirkungen deutlich überwiegen (Rockstroh 2009).

Diagnostik

Die Diagnostik bei Koinfizierten ist die gleiche wie bei HCV-Monoinfizierten (Tabelle 1). Positive HCV-Antikörper (HCV-AK) beweisen die Exposition mit HCV, unterscheiden jedoch nicht zwischen einer ausgeheilten oder chronischen Hepatitis C. Letztere wird erst durch den Nachweis einer HCV-Virämie (HCV-RNA) gesichert. Zu beachten ist, dass es im Laufe der HIV-Infektion durch den Immundefekt zu einem Verlust der HCV-Antikörper kommen kann, auch wenn dieses Phänomen bei den heutigen Testverfahren selten geworden ist. Bei klinischem Verdacht oder weit fortgeschrittenem Immundefekt kann es daher sinnvoll sein, die HCV-RNA zu bestimmen, obwohl der HCV-AK-Test negativ ist. Das gilt auch bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion, da sich HCV-AK erst nach 1–5 Monaten nachweisen lassen. Bei HIV-positiven Patienten zeigte sich eine deutlich verzögerte Serokonversion – so wiesen 3 Monate nach erstmalig nachgewiesener HCV-RNA 37 % aller Patienten weiterhin keine Antikörper gegen HCV auf (Thomson 2009). Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion haben eine signifikant höhere HCV-Virämie als HCV-Monoinfizierte (im Durchschnitt eine Logstufe). Einen prognostischen Wert für den Verlauf der Hepatitis C hat die Höhe der Virämie nach bisherigem Kenntnisstand nicht. Routinemäßige Verlaufskontrollen der HCV-RNA sind nicht notwendig. Allerdings gibt es Patienten, die mit zunehmendem Immundefekt ihre HCV-RNA verlieren und unter ART wieder „HCV-Flares“ auch mit klinischen Symptomen entwickeln (Kim 2006). Daher ist um einen ART-Beginn herum eine regelmäßige Messung möglicherweise sinnvoll. Ansonsten halten wir einmal jährliche Bestimmungen für angebracht.

Die HCV-Virämie beeinflusst nicht den Verlauf, sehr wohl aber das Therapieansprechen: Bei weniger als 400.000 – 500.000 IU/ml ist die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs wesentlich höher als über 400.000 IU/ml (400.000 IU/ml entsprechen je nach Test etwa 1 Million Kopien/ml, wobei der Umrechnungsfaktor von IU/ml in Kopien/ml je nach verwendetem Test von 1 bis 5 variieren kann).

Der Therapieerfolg wird auch durch den HCV-Genotyp beeinflusst. Er sollte vor einer Behandlung bestimmt werden. Bislang sind sechs Genotypen mit zahlreichen Subtypen bekannt, die regional unterschiedlich verteilt sind. In Europa dominieren die Genotypen 1 und 3, in Afrika 4 und 5, in Asien der Genotyp 6. Besonders die Genotypen 2 und 3 sprechen signifikant besser auf eine Interferontherapie an. Doppelinfektionen mit verschiedenen Genotypen sind möglich, aber selten.

Neben dem viralen Genotyp wurde kürzlich ein weiterer Marker etabliert, der mit dem Therapieansprechen assoziiert ist: Der humane IL28B Genotyp ist ein T/C-Dimorphismus in der Nähe einer Genregion, die für das humane Interleukin 28B kodiert. Ein IL28B-CC Genotyp verdoppelt die Therapieansprechraten im Vergleich zur TT-Variante (Nattermann 2011). Auch die spontane Ausheilung akuter HCV-Infektionen ist bei Trägern des CC-Genotyps häufiger (s.u.).

Daneben ist die Bestimmung des Fibrosegrades sehr wichtig, um anhand des Ausmaßes der Leberschädigung die Dringlichkeit einer Therapieindikation einzuschätzen. Unter den nicht-invasiven Verfahren ist das Fibroscan-System von Bedeutung. Dabei wird mittels Transelastographie die Lebersteifheit bestimmt, die wiederum unmittelbar mit dem Fibrosegrad korreliert. Mit der breiten Verwendung des Fibroscans wird die Indikation zu einer Leberbiopsie neu definiert werden müssen. Gemäß aktuellen Konsensusempfehlungen ist eine Behandlung auch ohne Leberbiopsie indiziert bei Genotypen 2+3, bei Genotyp 1 mit niedriger HCV-Viruslast und fehlenden Kontraindikationen. Bei einem Biopsieresultat ohne signifikante Fibrose besteht in der Regel unabhängig vom Genotyp keine Notwendigkeit für eine sofortige Behandlung.

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme zur Beurteilung des Fibrosestadiums. In Europa ist der METAVIR-Score verbreitet, der den Fibrosegrad auf einer 5-Punkte Skala einteilt (0 = keine Fibrose, 1 = portale Fibrose ohne Septen, 2 = wenige Septen, 3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose, 4 = Zirrhose). Die Aktivität der Hepatitis wird anhand der Intensität nekroinflammatorischer Läsionen eingestuft (A0 = keine, A1 = milde, A2 = moderate, A3 = ausgeprägte Aktivität). Bei einem Fibrosegrad F2-F4 wird eine Therapie empfohlen, während bei F0 und F1 abgewartet werden kann (siehe unten). Da bei HIV-Patienten die Progression im Vergleich zu HCV-monoinfizierten Patienten erheblich rascher verlaufen kann, sind bei abwartendem Prozedere jährliche Bestimmungen sinnvoll. In einer amerikanischen Studie verschlechterten sich 25 % aller Patienten um 2 oder mehr Fibrosestufen (Ishak-Score, Stufen 0 – 6) innerhalb von nur drei Jahren (Sulkowski 2007).

Bei klinischem Verdacht können zum Nachweis bzw. Ausschluss extrahepatischer Manifestationen (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie) entsprechende Untersuchungen erforderlich sein (Hautbiopsie, Urindiagnostik, ggf. Nierenbiopsie, Kryoglobuline im Serum).

Ob Autoantikörper zum Ausschluss von Autoimmunerkrankungen bestimmt werden sollen, wird kontrovers beurteilt. Bis zu 60 % aller Patienten mit einer Hepatitis C haben Autoantikörper wie ANA, RF, Anticardiolipin-AK, SMA, LKM1 als begleitendes Autoimmunphänomen ohne klinische Relevanz. Wenn während einer Interferon-Therapie die Titer solcher Autoantikörper steigen oder neu auftreten, besteht in der Regel kein Grund, die Therapie abzubrechen. Dennoch sollten vor einer Interferon-Therapie ANA, SMA, ANCA und LKM1-Autoantikörper als Hinweis einer möglichen Autoimmunhepatitis bestimmt werden. Patienten mit positivem Befund müssen sehr sorgfältig beobachtet werden, da sich die Leberfunktion unter Interferon als Zeichen einer manifesten Autoimmunhepatitis verschlechtern kann. In diesen Fällen sollte Interferon abgesetzt werden. Über eine eventuelle immunsuppressive Therapie kann nur im Einzelfall entschieden werden.

Vor einer Interferon-Behandlung sollte immer auch TSH bestimmt werden. Bei Euthyreose reichen weitere TSH-Kontrollen in 12-wöchigen Abständen. Bei Hypothyreose empfiehlt sich die Substitution mit L-Thyroxin, bei Hyperthyreose eine thyreostatische Therapie noch vor der Interferon-Therapie. Bei adäquater Behandlung kann Interferon unter engmaschiger TSH-Kontrolle (alle 4 Wochen) meist ohne Probleme gegeben werden. Etwa 5 % der Patienten entwickeln eine Schilddrüsenfunktionsstörung unter Interferon, und zwar meist in den ersten drei Monaten. Während Interferon bei Hypothyreose in der Regel unter L-Thyroxin-Substitution fortgesetzt werden kann, brechen die meisten Experten die Behandlung bei Erstmanifestation einer Hyperthyreose ab, obwohl auch hier im Einzelfall eine Fortsetzung möglich ist. Meist bilden sich Schilddrüsenfunktionsstörungen nach Absetzen von Interferon zurück, sie können jedoch auch persistieren.

Bis zu 12 % der HCV-Patienten haben Schilddrüsen-Autoantikörper bereits vor der Interferontherapie (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase = Anti-TPO-AK, Thyreo-

globulin-AK und TSH-Rezeptorautoantikörper = TRAK). Bei HIV/HCV-Koinfektion ist mit einer deutlich höheren Prävalenz von 30 % zu rechnen (Woitas 2005). Diese Patienten haben ein sehr hohes Risiko, dass sich die Schilddrüsenfunktion unter Interferon verschlechtert. Wenn möglich, sollten Schilddrüsen-Autoantikörper bei allen Patienten (wenigstens jedoch bei auffälligem TSH) vor Therapiebeginn gemessen werden, um einen Ausgangswert zu haben und ein Monitoring zu ermöglichen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Diagnostik der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

<p>Zur Diagnosestellung</p> <p>HCV-AK (positiv 1–5 Monate nach Infektion, verzögerte Serokonversion bei HIV und Verlust bei fortgeschrittenem Immundefekt möglich)</p> <p>HCV-RNA (Höhe hat vor allem einen Einfluss auf das Therapieansprechen)</p>
<p>Zur Beurteilung des Leberstatus</p> <p>Bestimmung des Fibrosegrades (z. B. Fibroscan, Leberbiopsie)</p> <p>Parameter der Lebersynthese (z. B. Gerinnung, Eiweiß, Albumin, Cholinesterase)</p> <p>Halbjährliche Sonographien und AFP-Bestimmung</p> <p>Bei Diagnose einer Zirrhose auch Gastroskopie (alle 1 bis 2 Jahre)</p>
<p>Vor Beginn einer Behandlung</p> <p>HCV-Genotyp und HCV-RNA</p> <p>IL28B-Genotyp</p> <p>Autoantikörper (ANA und LKM1)</p> <p>TSH, ggf. Schilddrüsen-Autoantikörper</p>
<p>Während einer Behandlung</p> <p>Blutbild und Transaminasen alle 2–4 Wochen</p> <p>HCV-RNA nach 4, 12, 24, 48, (72) Wochen und 24 Wochen nach Therapieende</p> <p>Immunstatus alle 12 Wochen</p> <p>TSH alle 12 Wochen</p>

Wenn die Hepatitis C nicht behandelt wird, sollten alle 6–12 Monate das α -Fetoprotein (AFP) bestimmt und die Leber sonografiert werden, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Dies gilt vor allem für Patienten mit F3/F4-Fibrose. Da der Verlauf bei HIV-Koinfektion jedoch erheblich beschleunigt sein kann und 10–30 % der Patienten auch ohne Zirrhose ein HCC entwickeln, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen für alle Patienten zu erwägen. Einige Experten empfehlen auch kürzere Intervalle, die sich erfahrungsgemäß in der Praxis jedoch kaum realisieren lassen.

Therapie der akuten Hepatitis C

In den letzten Jahren werden zunehmend Fälle akuter Hepatitis C bei homosexuellen Männern beobachtet. Oft gingen sexuelle Kontakte mit sehr hohem Infektionsrisiko voraus (ungeschützter Analverkehr, insbesondere mit Sex-Toys, Fisten). Die Diagnose lässt sich aufgrund der langen Latenzzeit der Antikörperbildung oft nur anhand von Anamnese, erhöhten Transaminasen (meist das 5-fache oder mehr des oberen Normwertes) und Nachweis von HCV-RNA stellen. Hinzu kommt, dass etwa bei bis zu zwei Drittel der Betroffenen die Infektion asymptomatisch verläuft, so dass wahrscheinlich viele Infektionen übersehen werden.

In bis zu 40 % der Fälle kommt es bei HCV-Monoinfektion zu einer spontanen Ausheilung, bei HIV-Koinfektion allerdings nur in 20%. In den letzten Jahren wurden Faktoren identifiziert, die eine Ausheilung begünstigen. Dazu zählen u.a. der IL28B CC Genotyp, weibliches Geschlecht, sexuelle Transmission (im Vergleich zu intra-

venösem Drogenkonsum), oder auch ein klinisch symptomatischer Verlauf. Allerdings ergeben sich aus dem Wissen um diese Faktoren noch keine praktischen Konsequenzen.

Da bei einer akuten im Vergleich zu einer chronischen Hepatitis C bessere Ansprechraten (etwa 70 %, bei Genotyp 2/3 etwa 80 %) erzielt werden, empfiehlt sich meist eine rasche Behandlung (Vogel 2005). Gemäß aktuellem Konsensus sollte diese vor allem Patienten angeboten werden, bei denen eine spontane Ausheilung unwahrscheinlich ist (NEAT 2010):

- Patienten, deren HCV-RNA innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Messung weniger als 2 Logstufen abgefallen ist. Bei einem Abfall um mehr als 2 Logstufen zu Woche 4 ist zunächst abzuwarten.
- Patienten, bei denen auch zu Woche 12 die HCV-RNA weiter nachweisbar bleibt – ein chronischer Verlauf ist sehr wahrscheinlich. Sofern der Infektionszeitpunkt zu bestimmen ist, gilt dieser als Grundlage für die Berechnung der 12 Wochen.

Alle Genotypen werden mit PEG-Interferon und gewichtsadaptiertem Ribavirin behandelt. Die Medikamente werden wie bei der chronischen Hepatitis C dosiert. Gemäß aktuellem Konsensus wird empfohlen, die Behandlungsdauer vom virologischen Ansprechen abhängig zu machen (NEAT 2010):

- Wenn die HCV-RNA nach 4 Wochen negativ ist, reichen 24 Wochen.
- Wird dies nicht erreicht, sollte 48 Wochen behandelt werden.
- Wenn nach insgesamt 12 Wochen kein Abfall um mehr als 2 Logstufen erreicht wurde, kann die Behandlung abgebrochen werden.

Aufgrund der begrenzten Datenlage sollte in prospektiven Studien behandelt werden (Kontakt: Prof. Dr. J. Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-16558).

Therapie der chronischen Hepatitis C

Die wichtigsten Argumente für eine HCV-Behandlung sind der ungünstige Verlauf bei einer HIV-Koinfektion, die bei HIV-Patienten steigende Lebenserwartung, die daraus resultierende erhöhte Mortalität als Folge der Lebererkrankung und auch das erhöhte Risiko für eine Hepatotoxizität der ART. Schließlich resultiert aus einer erfolgreichen Behandlung tatsächlich ein Überlebensvorteil (Berenguer 2009).

Ziel ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA, also eine Heilung. Diese so genannte „Sustained virological response“ (SVR) ist definiert als eine negative HCV-RNA sechs Monate nach Ende der Behandlung. Fehlendes Ansprechen heißt „Non-Response“. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine einmal negative HCV-RNA wieder nachweisbar wird („Relapse“), ist in den ersten Monaten nach Behandlungsende am größten und sinkt dann stetig ab. In einigen Studien ist daher auch von der SVR12 die Rede, einer negativen HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende.

Eine negative HCV-RNA direkt zum Behandlungsende gilt als „End of Treatment Response“, die Normalisierung der Transaminasen als „Biochemical Response“, die jedoch nicht mit dem klinischen Verlauf korreliert. Im Folgenden ist bei Ansprechraten stets die SVR gemeint, da nur sie eindeutig mit Rückbildung von Leberfibrose und extrahepatischer Manifestationen sowie der Verhinderung weiterer Transmissionen assoziiert ist.

Neue Optionen – die Zukunft hat begonnen

Der bisherige Therapiestandard für alle Genotypen war eine Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin. Damit lassen sich Ansprechraten um 50 % erzielen (Torriani 2004, Nuñez 2007). Diese sind bei den Genotypen 2 und 3 deutlich besser (max. 80 %) als bei den Genotypen 1 und 4 (max. 40 %).

Die Zulassung der ersten HCV-spezifischen Substanzen im Herbst 2011, den beiden Proteasehemmern Boceprevir und Telaprevir, hat die Therapieoptionen für HCV-monoinfizierte Patienten mit Genotyp 1 erheblich verbessert (um etwa 30 % höhere Heilungsraten). Für HIV-Koinfizierte liegen bislang nur Daten kleiner Pilotstudien vor, die aber hinsichtlich SVR12 vergleichbare Ansprechraten aufweisen wie monoinfizierte Patienten.

Bereits jetzt laufen aber weitere Studien zu zahlreichen neuen HCV-Substanzen, die sich vorwiegend durch besseren Einnahmenmodus (einmal täglich statt dreimal täglich), ein verbessertes Nebenwirkungsprofil (weniger Hautausschlag und Anämie) und verbesserte Wirksamkeit (weniger rasche Resistenzbildung) auszeichnen. Es zeichnet sich ab, dass die Therapie wesentlich individualisierter (und komplizierter) werden wird. Dafür werden wohl kürzere Therapiedauern (bislang mindestens 48 Wochen für Genotyp 1) und Interferon-freie Kombinationen möglich sein. Auch für Nicht-1-Genotypen sind neue Substanzen zu erwarten.

Der derzeitige Kenntnisstand zu Telaprevir und Boceprevir lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- Beide Substanzen wirken nur bei Genotyp 1, sind hier jedoch sehr potent und ermöglichen verbesserte Ansprechraten für therapienaive Patienten (80 %) und vorbehandelte Patienten (50 %).
- Angesichts der hohen Replikationsrate von HCV werden bei einer Monotherapie bereits nach wenigen Tagen (evtl. sogar Stunden!) Resistenzen selektiert. Daher werden beiden Substanzen mit Interferon und Ribavirin kombiniert.
- Die Behandlungsschemata bei HCV-Monoinfizierten sind individuell sehr verschieden (z.B. „Lead-in“ Phase bei Boceprevir, nicht aber bei Telaprevir; unterschiedliche Therapiedauer, je nach frühem Ansprechen).
- Die optimale Therapiedauer ist noch nicht klar. Voraussichtlich wird bei Monoinfizierten eine Verkürzung auf 24 Wochen (in Einzelfällen bei sehr raschem Ansprechen kürzer) möglich sein, während eine Verlängerung keinen Nutzen bringt.
- Beide Substanzen haben teils ausgeprägte Nebenwirkungen (z.B. Hautausschlag unter Telaprevir; Anämie unter beiden Substanzen), die sich zu den Interferon/Ribavirin-Nebenwirkungen addieren.

Für Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion stellt sich die Situation wie folgt dar:

- Die Studienlage bei unverändert sehr limitiert. Daher sollte eine Behandlung nicht unkritisch erfolgen, sondern nach Möglichkeit in klinischen Studien.
- Telaprevir: kann zu einer Standard-Kombinationstherapie für 12 Wochen hinzugefügt werden (750 mg alle 8 Stunden). Wenn die Viruslast niedrig ist (HCV-RNA < 1.000 IU/ml Woche 4 und 12; < 20 IU/ml Woche 24), wird die Interferon+Ribavirin-Therapie bis zu Woche 48 fortgesetzt. Telaprevir kann mit Raltegravir, Atazanavir/r und NRTIs kombiniert werden. Bei Efavirenz ist für Telaprevir eine Dosisanpassung auf 1125 mg alle 8 Std. notwendig. Andere PIs oder NNRTIs können aufgrund von Interaktionen nicht empfohlen werden.
- Boceprevir: Zunächst erfolgt eine sogenannte „Lead-in“-Phase von 4 Wochen Interferon+Ribavirin. Wenn nach 4 Wochen ein Abfall der HCV-RNA > 2 log Stufen erreicht wurde, wird Boceprevir zur Kombination hinzugefügt. Die anschließende Therapiedauer richtet sich nach dem weiteren Ansprechen, wobei es derzeit keine eindeutigen Empfehlungen gibt, da die notwendigen Studien noch laufen. Boceprevir darf nicht mit Ritonavir-geboosterten PIs kombiniert werden, da die Wirkspiegel der PIs sinken können.

Die folgende Abbildung 2 zeigt das mögliche Vorgehen beim Einsatz der neuen Substanzen, wobei diese Empfehlungen sich an die HCV-Monoinfektion anlehnen und es noch keine ausreichende Datenbasis für HIV-Koinfizierte Patienten gibt.

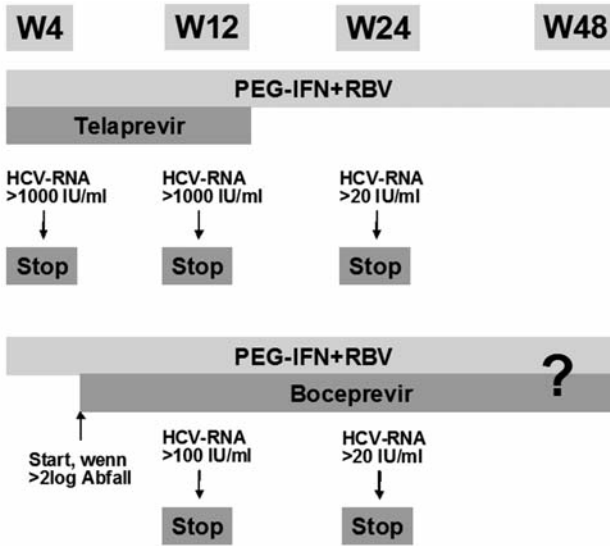


Abbildung 1: Mögliche Algorithmen für den Einsatz der neuen Substanzen Telaprevir und Boceprevir (nur HCV Genotyp 1).

Trotz des großen therapeutischen Bedarfs bei vielen Patienten sind noch zahlreiche Unsicherheiten mit den neuen Substanzen verbunden, so dass bei gutem Ansprechen entweder eine Standardtherapie eingesetzt werden sollte oder eine Studienteilnahme erfolgen sollte (Kontakt: Prof. Dr. J. Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-16558).

Pegyliertes Interferon + Ribavirin – Standard für die Nicht-1-Genotypen

Die Standardtherapie für Patienten mit Nicht-1-Genotypen ist weiterhin die Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin. Grundsätzlich beträgt die Therapiedauer 48 Wochen. Die ungünstigen Genotypen 1 und 4 sollten jedoch 72 Wochen behandelt werden, wenn das Therapieansprechen verzögert ist (HCV-RNA bei Woche 4 noch nachweisbar) (Nuñez 2007). Bei sehr gutem Ansprechen (HCV-RNA negativ bei Woche 4) kann dagegen zumindest bei den Genotypen 2 und 3 auch eine kürzere Therapiedauer möglich sein. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne Möglichkeit einer Interferon-Therapie ist eine Lebertransplantation oftmals die einzige Therapieoption (siehe Kapitel *Organtransplantation*).

Befürchtungen, eine Interferon-Behandlung könne den HIV-Verlauf negativ beeinflussen, haben sich in keiner Studie bestätigt. Im Gegenteil – durch einen eigenen antiviralen Effekt von Interferon wird meist ein Abfall der HIV-RNA um eine halbe log₁₀ Stufe erreicht. Durch eine vorübergehende Leukopenie können die absoluten CD4-Zellen zwar etwas fallen, in der Regel bleiben die prozentualen Werte stabil oder steigen sogar. Bislang wurde in keiner Therapiestudie eine signifikante Verschlechterung der HIV-Infektion beobachtet (Soriano 2007).

Bislang unbefriedigend sind die Optionen bei Non-Response oder Relapse. Bei vorheriger Interferon-Monotherapie kann eine Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin versucht werden. Nach erfolgloser PEG-Interferon-Therapie mit gewichtsadaptierter Gabe von Ribavirin gibt es derzeit keinen Standard. HCV-spezifische Proteasehemmer und Polymerasehemmer werden in den nächsten Jahren Optionen auch für diese Patienten bieten.

Praktisches Vorgehen

Indikation und Kontraindikationen

Da die HIV-Infektion den Verlauf einer Hepatitis C beschleunigt und das Risiko einer Hepatotoxizität unter ART höher ist, sollte die Indikation zur HCV-Therapie bei **jedem** Patienten mit einer bekannten HIV/HCV-Koinfektion überprüft werden.

Eine Behandlung sollte insbesondere diskutiert werden bei einer bioptisch gesicherten Fibrose Grad F2-F4 und bei Patienten mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens (Genotypen 2 und 3; Genotyp 1 mit niedriger Viruslast; IL28B-CC-Genotyp). Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens kann anhand folgender Baseline-Faktoren errechnet werden: HCV-RNA, HCV-Genotyp, Grad der Leberfibrose und IL28B Genotyp (Prometheus Index: <http://www.fundacionies.com>; Medrano 2010). Auch extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C gelten als Therapie-Indikation (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie).

Die wichtigsten Kontraindikationen für eine Interferon/Ribavirin-Therapie sind:

- Dekompensierte Leberzirrhose oder Dekompensation in der Anamnese (nicht aber kompensierte Zirrhose, d. h. CHILD A-Zirrhose!)
- Leukopenie ($< 1.500/\mu\text{l}$), Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$), Anämie ($< 10 \text{ g/dl}$)
- Schwere, bislang unbehandelte Schilddrüsen-Funktionsstörungen
- CD4-Zellen $< 200/\mu\text{l}$ (relative Kontraindikation, siehe unten)
- Schwere psychiatrische Erkrankungen
- Symptomatische Herzerkrankungen
- Aktive opportunistische Infektionen
- Aktiver Drogen- oder Alkoholkonsum
- HIV-Therapie mit DDI (auch AZT und D4T sollten gemieden werden)

Methadon- bzw. Polamidonsubstitution gelten **nicht** als Kontraindikation, wenn eine gute Betreuung gewährleistet ist. Patienten mit aktivem Drogen- oder Alkoholkonsum sollten zunächst in entsprechenden Programmen betreut werden.

Therapiezeitpunkt

Wenn die Hepatitis C zu einem Zeitpunkt diagnostiziert wird, zu dem noch keine ART eingenommen wird, sollte zunächst überprüft werden, ob die Einleitung einer ART sinnvoll ist. Aufgrund der beschleunigten Progression der Hepatitis C bei unbehandelter HIV-Infektion wird die Einleitung einer ART für alle Patienten mit einer CD4-Zellzahl $< 500/\mu\text{l}$ empfohlen. Liegt die Helferzellzahl über $500/\mu\text{l}$, kann unmittelbar mit einer Therapie der Hepatitis C begonnen werden. Vorteil eines Beginns der HCV-Therapie vor der ART ist, dass mögliche Hepatotoxizität und Interaktionen der ART vermieden sowie die Adhärenz verbessert werden können. Wenn keine unmittelbare Therapie vorgesehen ist, empfehlen einige Experten auch bei einer Helferzellzahl von $> 500/\mu\text{l}$ den Beginn einer ART, um eine Progressionshemmung zu erreichen.

Wenn bereits eine ART eingenommen wird, sollte überprüft werden, ob eine Modifikation erforderlich ist, die einige Wochen vorher erfolgen sollte: DDI ist bei gleichzeitiger HCV-Therapie kontraindiziert (Pankreatitis, mitochondriale Toxizität, Leberdekompensation). Um additive Toxizitäten zu vermeiden, sollte möglichst auch auf AZT (Anämie und Leukopenie) und D4T (Toxizität, Lipoatrophie) verzichtet werden. Abacavir war zwischenzeitlich in Verdacht, mit einer geringeren Ansprechrate assoziiert zu sein. Mit der derzeit empfohlenen gewichtsadaptierten Dosierung (1000–1200 mg/Tag je nach Körpergewicht) konnte aber kein Unterschied im Therapieansprechen beobachtet werden (Vispo 2008), so dass keine Einschränkung für die Gabe von Abacavir besteht. Vor einer Umstellung ist immer zu prüfen, ob der Behand-

lungserfolg der ART nicht gefährdet wird. In solchen Fällen sollte die HCV-Behandlung erst begonnen werden, wenn die klinische Situation stabil ist (gute Virus-suppression) und Nebenwirkungen eingeschätzt bzw. behandelt werden können.

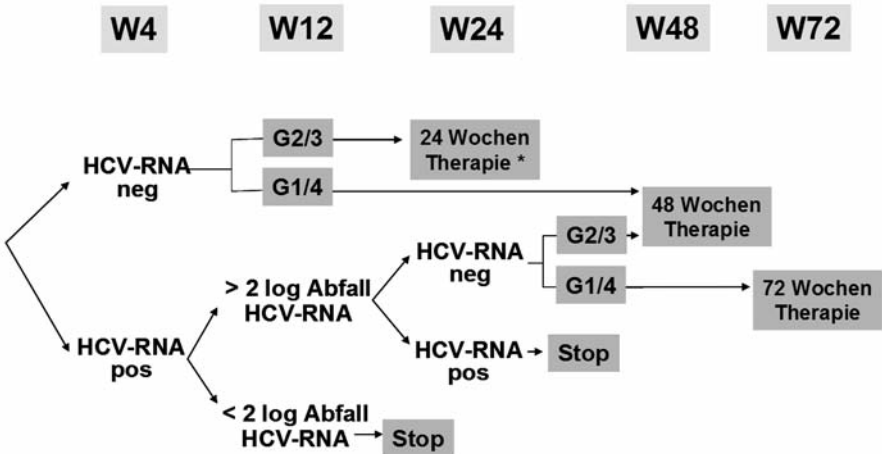
Behandlungsschema

Standardtherapie ist die Kombination von pegyliertem Interferon (PEG-Interferon) mit Ribavirin für 48 Wochen. Die Dauer kann jedoch bei einigen Genotypen an die Geschwindigkeit des virologischen Ansprechens angepasst werden (Soriano 2007, Rockstroh 2008). Derzeit gibt es zwei zugelassene PEG-Interferone. PEG-Intron® wird körperrgewichtsadaptiert in einer Dosis von 1,5 µg/kg, Pegasys® in einer festen Dosis von 180 µg appliziert. Beide Substanzen werden einmal pro Woche subkutan gegeben und müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Die tägliche Ribavirin-Dosis sollte an das Körpergewicht angepasst werden: unter 75 kg 1000 mg täglich, über 75 kg 1200 mg – unabhängig vom Genotyp. Ribavirin ist für die zweimal tägliche Gabe zugelassen. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist aber auch eine einmal tägliche Gabe möglich und in zahlreichen Studien untersucht worden. Die Therapiekosten werden von den Krankenkassen übernommen (für 48 Wochen pegyliertes Interferon ca. 12.000 Euro, Ribavirin ca. 9.000 Euro).

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sowohl Interferon als auch Ribavirin potentiell teratogen sind. Eine zuverlässige Verhütung bis mindestens sechs Monate nach der Behandlung ist daher wichtig. Alle Patienten müssen während der Behandlung klinisch überwacht werden, am Anfang alle 2 Wochen, später mindestens alle 4 Wochen. Zu den Laborkontrollen gehören (s. Tabelle 1):

- Ein komplettes Blutbild und Transaminasen alle 2–4 Wochen
- Schilddrüsenfunktion alle 12 Wochen (bei Funktionsstörungen häufiger)
- Immunstatus alle 12 Wochen
- Patienten mit D4T-Komedikation alle vier Wochen Laktat
- Die HCV-RNA als wichtigster Erfolgsparameter wird nach 4, 12 und 24 Wochen zur Entscheidung über die Behandlungsdauer bestimmt.



* Bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast und minimaler Fibrose

Abbildung 2: Therapiealgorithmus der Hepatitis C bei HIV-Infektion (mod. n. Rockstroh 2008; EACS-Guidelines Oktober 2011)

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Therapieansprechen. Wenn die HCV-RNA nach 4 Wochen negativ ist, kann die Dauer bei den Genotypen 2 und 3 verkürzt werden (bei niedriger Ausgangsviruslast und geringer Fibrose). Wenn in allen anderen Fällen die HCV-RNA nach 12 Wochen nicht um mindestens 2 Logstufen gefallen oder bereits negativ ist, sollte die Therapie abgebrochen werden, weil dann kein langfristiges Ansprechen zu erwarten ist („2 log stopping rule“).

Nebenwirkungsmanagement

Das Management von Nebenwirkungen ist oft für den Therapieerfolg entscheidend (s. Tabelle 2). Die hohen Abbruchraten von bis zu 30 % in vielen (älteren) Studien waren nicht zuletzt auf mangelnde Erfahrung zurückzuführen. Durch ein suffizientes Management lassen sich die Abbruchraten auf etwa 15 % senken und damit die Erfolgsraten erheblich erhöhen. Vor Beginn sollten Patienten ausführlich über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Hilfreich ist oft der Hinweis, dass die Nebenwirkungen nach Absetzen der Therapie wieder verschwinden. Explizit sollte außerdem auf folgende Punkte hingewiesen werden:

Fast alle Patienten verspüren zu Beginn grippeähnliche Symptome oder eine Einschränkung des Allgemeinbefindens. Da die Schwere dieser Symptome vorher nicht abzuschätzen ist, sollten keine wichtigen privaten oder beruflichen Termine anstehen. Der behandelnde Arzt sollte in den ersten Tagen erreichbar sein. Zudem sollte Paracetamol verschrieben werden, das nach Bedarf dosiert wird (Einzeldosis: 1000 mg). Meist bessern sich die Symptome innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen. Die meisten Patienten vertragen die Therapie recht gut und können Alltagsaktivitäten uneingeschränkt nachgehen. Gerade zu Beginn ist die Arbeitsfähigkeit jedoch oft für einige Tage eingeschränkt. Selten sind die Nebenwirkungen so gravierend, dass die Arbeitsfähigkeit während der gesamten Behandlung eingeschränkt bleibt. Auch das sollte vorher besprochen werden.

Einer hämolytischen Anämie durch Ribavirin, die sich bei bis zu 20 % der Patienten entwickelt, kann durch Dosisreduktion begegnet werden. Da höhere Dosen eindeutig mit einem verbesserten Ansprechen assoziiert ist, wird jedoch meist versucht, die Ribavirin-Dosis so lange wie möglich beizubehalten und nicht zu reduzieren. Vor allem bei herzkranken Patienten ist auf Hämoglobin-Abfälle zu achten; Nierenkranke und Patienten unter AZT sind besonders gefährdet. Bei anhaltender Anämie trotz Dosisreduktion des Ribavirins ist auch an eine Interferoninduzierte autoimmunhämolytische Anämie zu denken. Alternativ zur Dosisreduktion oder gar Absetzen von Ribavirin kommt auch Epoetin alfa (Erypo®) in Frage, wobei keine Daten vorliegen, die dadurch eine Verbesserung des Therapieansprechens gezeigt hätten. Üblich sind etwa 100 IE/kg KG, die dreimal in der Woche subkutan gespritzt werden. Auch eine einmal wöchentliche Gabe von 40.000 IE bessert die Anämie (Sulkowski 2005). Es ist allerdings zu bedenken, dass es sich um einen „off-label-use“ handelt und Erythropoetin teuer ist (6.000 IE kosten etwa 100 Euro).

Eine Interferon-induzierte Leukopenie kann neben einer Dosisreduktion von Interferon möglicherweise auch durch G-CSF abgemildert werden. Allerdings liegen auch hier keine gesicherten Daten vor. Um die Interferon-Dosis beibehalten zu können, kann eine Gabe ab < 500 Neutrophilen/ μ l versucht werden. Die G-CSF-Dosis muss dabei individuell ermittelt werden. Da meist keine originäre Blutbildungsstörung vorliegt, reichen meist niedrige Dosen (z. B. Neupogen® 30 Mio IE 1x/Woche).

Psychische Nebenwirkungen sollten bei jeder Visite evaluiert werden. Dabei kann auch die Fremdanamnese von Freunden oder Angehörigen helfen. Milde Depressionen unter Interferon können mit gut verträglichen Antidepressiva wie Paroxetin (z. B. 20 mg Seroxat® täglich) behandelt werden. Bei entsprechender Anamnese sollte eine

prophylaktische Gabe von Paroxetin erwogen werden. Bei einer schweren Depression oder Suizidgedanken muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

Der häufig eintretende Gewichtsverlust kann durch eine Ernährungsberatung gemildert werden. Eine regelmäßige Ernährung (z. B. bei drogenabhängigen Patienten) sollte gewährleistet sein. Zu bedenken ist, dass eine Gewichtsabnahme auch auf eine Lipotrophie hinweisen kann. Daher sollten NRTIs mit einem geringeren Risiko einer Lipotrophie verwendet werden.

Eine Schilddrüsenfunktionsstörung zwingt nicht immer zum Abbruch (siehe oben). Meist entwickelt sich zunächst eine Hyperthyreose, die in eine Hypothyreose übergehen kann und bei deren Erstmanifestation die meisten Experten die Behandlung abbrechen. Bei raschem Absetzen ist die Prognose sehr gut. Wenn weiter therapiert wird, besteht die Gefahr einer irreversiblen Hypothyreose und der Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonsubstitution. Bei bestehender Hypothyreose kann die Therapie fast immer unter Substitution fortgesetzt werden.

Tabelle 3: Wichtige Nebenwirkungen unter PEG-Interferon/Ribavirin und ihre Behandlung

Nebenwirkung	Behandlung
Interferon-assoziiert	
Grippeähnliche Beschwerden	Paracetamol
Leukopenie, Thrombopenie	Dosisreduktion Interferon, evtl. G-CSF
Psychische Veränderungen	Antidepressiva, Interferon absetzen
Gewichtsverlust	Regelmäßige Ernährung
Autoimmunphänomene	Interferon absetzen
Ribavirin-assoziiert	
Hämolyse	Dosisreduktion Ribavirin, evtl. Erythropoetin

Literatur

- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999, 30:1054-8.
- Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009, 50:407-13.
- Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009, 81:836-43.
- Kim AY, zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006; 3:e492.
- Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, et al., Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist (Berl)* 2007;48:1165-72
- Medrano J, Neukam K, Rallón N, et al. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010, 51:1209-16.
- Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011, 203:595-601
- NEAT – The European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS*. 2010 Dec 29. [Epub ahead of print]
- Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007, 23:972-82.
- Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43:515-25.
- Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007, 46:622-30.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992-1002.
- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9:82-88.

- Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007, 14:183-8.
- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007, 21:1073-1089.
- Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ, et al. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/Hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:504-506.
- Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007, 21:2209-16.
- Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009;23:89-93
- Trevino A, Rivas P, Herrero-Mendoza M, et al. Newly Diagnosed HIV-1 Individuals in Spain since Year 2000. Non-B Subtypes, and Hepatitis C and B Virus Co-infections. Abstract 300, 16th CROI 2009, Montreal.
- Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008, 13:429-37.
- Vogel M, Biniek B, Jessen H, et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005; 12:207-211.
- Vogel M, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C in HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010, 65:4-9.
- Woitas RP, Stoschus B, Terjung B, et al. Hepatitis C-associated autoimmunity in patients coinfecting with HIV. *Liver Int* 2005, 25:1114-21.

HIV und HBV-Koinfektion

Einleitung

Das Hepatitis B-Virus ist weltweit einer der häufigsten humanpathogenen Krankheitserreger. Bis zu 95 % aller HIV-infizierten Patienten haben eine Hepatitis B durchgemacht, etwa 10–15 % haben eine chronische Hepatitis B. In den USA leben etwa 100.000, in Deutschland etwa 2.800 HIV-Patienten (6 %) mit chronischer Hepatitis B. Die Prävalenz divergiert regional und in den Risikogruppen (Konopnicki 2005, Alter 2006). In Ländern mit Impfprogrammen zeigt sich eine Abnahme der HBV-Transmission vor allem bei jüngeren Bevölkerungsgruppen, so dass sich die Epidemiologie in den nächsten Jahren verändern wird.

HBV wird vor allem sexuell übertragen. Auch über Blut ist die Übertragung möglich, sie ist sogar deutlich wahrscheinlicher als die von HIV oder HCV: bei einer perkutanen Nadelstichverletzung liegt das Risiko bei 30 % (HCV < 2 %, HIV ca. 0,3 %). Bei immunkompetenten Erwachsenen geht die akute HBV-Infektion in 2–5 % in eine chronische Hepatitis über. Bei HIV-Patienten ist die Wahrscheinlichkeit fünfmal höher. Grund dürfte die Immunsuppression sein, während virale Faktoren wie Höhe der HBV-Virämie oder der Genotyp wohl eher keine Rolle spielen (Bodsworth 1991). Das Hepatitis B-Virus hat mit HIV einige Eigenschaften gemeinsam, obwohl es als zirkuläre DNA vorliegt („closed circular supercoiled“ DNA (cccDNA)). Hepatitis B ist eines der wenigen nicht-retroviralen Viren, das Reverse Transkription in seinem Replikationszyklus verwendet. Daher kann die Replikation durch NRTIs inhibiert werden. Obwohl durch virus-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) grundsätzlich eine Elimination möglich ist, ist in den letzten Jahren immer deutlicher geworden, dass von einer lebenslangen Persistenz von Hepatitis B Viren auszugehen ist. Daher ist auch nach vielen Jahren eine Reaktivierung möglich, z.B. durch Immunsuppression bei fortgeschrittener HIV-Infektion oder Chemotherapie – unabhängig von der vorliegenden Antikörperkonstellation.

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis B wird bei HIV-Patienten genauso gestellt wie bei HIV-negativen Patienten. Mögliche Konstellationen der serologischen Testergebnisse zeigt Tabelle 1. Das Screening umfasst HBs-Antigen, Anti-HBs und Anti-HBc. Wenn HBsAg positiv ist, werden zur weiteren Differenzierung HBeAg, anti-HBe und HBV-DNA bestimmt.

Tabelle 1: Interpretation von serologischen HBV-Testergebnissen

Interpretation	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA
Kein Kontakt mit HBV	–	–	–	–	–	–
Akute Infektion	+	–	+ (IgM)	+	–	+
Ausgeheilte Infektion mit Immunität	–	+	+ (IgG)	–	+	–
Chronische Hepatitis B	+	–	+ (IgG)	+	–	+
Latente/okkulte Infektion ¹	–	–	+/- (IgG)	–	–	+
Pre-core Mutante	+	–	+ (IgG)	–	+	+
„Gesunder“ Carrier	+	–	+ (IgG)	–	+	–
Immunität durch Impfung	–	+	–	–	–	–

¹ Kontrovers. Siehe Text.

Ein bei HIV-Patienten relativ häufiger Befund ist der Nachweis von isoliertem anti-HBc (bei Blutspendern dagegen unter 2 %). Drei Situationen sind denkbar: 1) eine Frühphase einer akuten Hepatitis B (dann handelt es sich um IgM-Antikörper), 2) ein so genannter Verlust von anti-HBs viele Jahre nach durchgemachter Hepatitis B oder 3) eine niedrig-replikative Hepatitis B, bei der HBsAg von anti-HBs gebunden wird und dadurch nicht detektiert wird. Die klinische Signifikanz ist nicht gut definiert. Meistens handelt es sich um einen Verlust des anti-HBs, der keine klinische Konsequenz mit sich bringt. Als okkulte Infektion wird der Nachweis von HBV-DNA (mit oder ohne anti-HBc), aber kein Nachweis von HBsAg bezeichnet. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung für koinfizierte Patienten sind weiterhin unklar.

Es wird empfohlen, bei chronischer Hepatitis B alle 6 bis 12 Monate α -Fetoprotein (AFP) zu bestimmen und die Leber zu sonografieren, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Da 10–30 % der Patienten auch ohne Zirrhose ein HCC entwickeln, gilt diese Empfehlung für alle Patienten. Patienten mit einer chronischen Hepatitis B sollten immer auch auf eine Hepatitis D-Superinfektion getestet werden.

Verlauf der Hepatitis B bei HIV-Infektion

Der Verlauf der chronischen Hepatitis B wird durch HIV negativ beeinflusst. Die Mortalität durch unmittelbar mit der Lebererkrankung assoziierte Ereignisse ist etwa 15-mal so groß wie bei HIV-negativen Patienten. Durch die abnehmende HIV-Mortalität hat die leberassoziierte Mortalität zugenommen (Thio 2002, Konopnicki 2005). Zudem ist die Progression der Hepatitis B schneller und das Zirrhose-Risiko erhöht. In den vergangenen Jahren wurden direkte Schädigungsmechanismen am Hepatozyten durch HIV beschrieben, die ein pathophysiologisches Korrelat für den veränderten Verlauf bieten (z.B. CCR5-vermittelter direkter zytopathischer Effekt und indirekte Hochregulation von proinflammatorischen und apoptotischen Faktoren). Trotz dieser ungünstigen Einflüsse durch die HIV-Koinfektion nimmt die Hepatitis B klinisch zunächst oft einen scheinbar milderen Verlauf, und zwar trotz gesteigerter Virusreplikation. Ursache dieses Paradoxons ist die eingeschränkte zelluläre Immunität, durch die die Virusreplikation zwar zunimmt, die Schädigung der Hepatozyten jedoch gleichzeitig abnimmt. So sind die Transaminasen bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten häufig nur gering erhöht, die HBV-DNA dagegen höher als bei Immunkompetenten. Dementsprechend sind trotz niedrigerer Entzündungsaktivität häufiger Fibrosen und Zirrhosen zu finden. Dieses Phänomen wird auch bei anderen immunsupprimierten Patienten wie z. B. Organtransplantierten beobachtet.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Immunsuppression und der Kontrolle der Virusreplikation von HBV: Selbst in Fällen mit scheinbar ausgeheilter Hepatitis B (Anti-HBe positiv, HBV-DNA negativ) sind bei Verschlechterung des Immunsystems Reaktivierungen möglich (Soriano 2005). Interessanterweise wurden auch vereinzelt Reaktivierungen der Hepatitis B unter Immunrestitution nach Einleitung einer ART beschrieben.

Möglicherweise wird auch der Verlauf der HIV-Infektion bei gleichzeitiger Hepatitis B verschlechtert. Es wurden eine Zunahme der Gesamt-Mortalität und AIDS-definierender Ereignisse bei HIV/HBV-Koinfektion beschrieben (Nikolopoulos 2009, Chun 2012). Zudem ist das Risiko einer Hepatotoxizität der ART etwa dreimal höher.

Ob sich die Prognose koinfizierter Patienten durch ART und HBV-Therapien verändert, ist offen. Nach einigen Studien wie z.B. der französischen GERMIVIC-Kohorte scheint mit einer effektiven HBV-Behandlung die HBV-assoziierte Mortalität deutlich abzunehmen (Puoti 2007, Rosenthal 2009).

Prävention

HIV-Patienten mit einer negativen Hepatitis B-Serologie sollten unbedingt geimpft werden. Die Impfung kann allerdings weniger effektiv sein, und etwa 30 % haben eine primäre Non-Response (nur 2,5 % bei immunkompetenten Personen). Die Impfantwort hängt von der CD4-Zellzahl und Höhe der HI-Virämie ab. Daher wird empfohlen, dass bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten, zunächst eine ART eingeleitet wird und die Immunrekonstitution abgewartet wird. Die Impfung sollte dem üblichen Schema entsprechen (jeweils 20 μ g; Monat 0, 1 und 6). Wenn die Impfantwort nicht ausreicht (d.h. anti-HBs <10 IU/ml 12 Wochen nach einem Impfzyklus), kann eine erneute Re-Vakzination erwogen werden. Eine Steigerung der einzelnen Impfdosis und häufigere Gaben können die Impfantwort verbessern (jeweils 40 μ g; Monat 0, 1, 6, und 12) (Fonseca 2005, Launay 2011).

Da erfolgreich vakzinierter HIV-Patienten pro Jahr zu etwa 30 % ihre erworbene Immunität verlieren, sollte der anti-HBs-Status jährlich überprüft und gegebenenfalls die Impfung aufgefrischt werden (wenn anti-HBs-Titer <100 U/l). Bei Patienten ohne erfolgreiche Immunisierung sollte etwa einmal jährlich ein Screening auf Hepatitis B erfolgen, um eine Neuinfektion rechtzeitig zu erkennen.

HIV/HBV-koinfizierte Patienten, die negativ für Hepatitis A sind, sollten gegen Hepatitis A geimpft werden (Monat 0 und 6), da im Falle einer akuten Hepatitis A schwere oder fulminante Verläufe möglich sind. Bei Patienten, die HBV- und HAV-negativ sind, ist eine Kombinationsimpfung sinnvoll (Monat 0, 1 und 6).

Eine Aufklärung über die Prävention der Infektion (Safer Sex, Vermeidung von Nadel-tausch usw.) bzw. der Progression der Lebererkrankung sollte selbstverständlich sein. Letztere sind die Vermeidung von Alkohol, Nikotin (umstritten) oder pflanzlichen Medikamenten, die hepatotoxisch sein können. Hepatotoxische Medikamente (z. B. tuberkulostatische Therapie) sollten mit Vorsicht gegeben werden. Neugeborene von Patientinnen mit einer chronischen Hepatitis B sollten Hepatitis B-Immunglobulin und eine aktive Immunisierung erhalten.

Therapie

Aufgrund der eingeschränkten Immunfunktion bei Koinfizierten ist die Behandlung der chronischen Hepatitis B problematisch. Ein Verlust des HBsAg mit Bildung von protektiven Anti-HBs-Antikörpern ist kaum zu erreichen. Realistische Therapieziele sind daher eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe und die damit verbundene Suppression der HBV-DNA, eine Normalisierung der Transaminasen und die Verbesserung der Leberhistologie. Die Reduktion des Transmissionsrisikos und möglicherweise der ART-assoziierten Hepatotoxizität sind weitere potentielle Nutzen. Wie oben erwähnt, ist davon auszugehen, dass bei einer effektiven Hemmung der HBV-Replikation auch die HBV-assoziierte Mortalität abnimmt.

Medikamente mit Aktivität gegen HBV

Zu Verfügung stehen Nukleosidanaloga, Nukleotidanaloga und Interferon (siehe Tabelle 2). Tenofovir hat dabei die größte Bedeutung. Alle anderen Medikamente spielen im Vergleich mittlerweile eine untergeordnete Rolle.

Ebenfalls gegen HIV und HBV wirken 3TC, FTC und teilweise auch Entecavir. Nur gegen HBV wirken Adefovir und Telbivudin. Einem Fallbericht zufolge könnte Telbivudin möglicherweise doch eine HIV-Aktivität haben (Low 2009). Die klinische Wertigkeit (z.B. HIV-Resistenzselektion?) ist unklar, zumal in vitro keine HIV-Aktivität nachgewiesen wurde (Lin 2010). Interferon, bei HBV-Monoinfektion gelegentlich eingesetzt, spielt bei HBV/HIV-Koinfektionen kaum eine Rolle.

Tabelle 2: Medikamente für die chronische Hepatitis B bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten

Medikament	Handelsname	Dosierung
Adefovir	Hepsera®	10 mg täglich
FTC	Emtriva®, auch in: Truvada®, Atripla®, Eviplera®	200 mg täglich
Entecavir	Baraclude®	0,5 mg (3TC-naiv) 1 mg (3TC-vorbeh.)
3TC	Epivir®, auch in: Combivir®, Trizivir®, Kivexa®, Vorsicht: Zeffix®	300 mg täglich Cave Zeffix® (nicht bei HIV: zu niedrige Dosis!)
Telbivudin	Sebivo®	600 mg täglich
Tenofovir	Viread®, auch in: Truvada®, Atripla®, Eviplera®	300 mg täglich
Interferon- α	IntronA® Roferon-A®	5 MU pro Tag oder 10 MU 3 x / Woche
Pegyliertes Interferon	Pegasys® PEG-Intron®	Pegasys® 180 μ g 1 x / Woche PEG-Intron® 1,5 μ g/kg 1 x / Woche

Das klinisch effektivste Medikament ist Tenofovir. Bei mehr als 95 % der behandelten Patienten besteht nach 5 Jahren noch eine virologische Kontrolle. Bislang sind keine eindeutigen Mutationen beschrieben, die mit einer phänotypischen Resistenz assoziiert sind (möglicherweise könnte die Mutation A194T eine phänotypische Resistenz bedingen). Im Gegensatz zu Tenofovir besteht bei den anderen Substanzen eine relevante Resistenzproblematik: So wird bei einer 3TC-Monotherapie eine Mutation im YMDD-Lokus des Polymerase-Gens selektiert, die bei mindestens 20 % pro Jahr auftreten kann (bei Mutationen an dieser Stelle kann ähnlich wie bei der Precore-Mutante die Bildung von HBeAg unterbleiben). Zwischen 3TC, FTC, Entecavir und Telbivudin bestehen dabei mögliche Kreuzresistenzen, die nur teilweise durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden können (z. B. wird Entecavir nach 3TC-Vorbehandlung höher dosiert). Obwohl Adefovir als Nukleotidanalogen andere Resistenzmechanismen hat, ist bei vorbestehender 3TC-Resistenz das Auftreten einer A181T Mutation und anhaltender viraler Replikation beschrieben worden.

Möglicherweise kann eine Kombination von zwei HBV-wirksamen Medikamenten die Resistenzentwicklung hinauszögern oder gar verhindern. In kleinen Fallserien wurden bislang keine Resistenzen beschrieben, wenn ein Nukleosid- mit einem Nukleotidanalogen kombiniert wurde. Allerdings gibt es bislang keinen Beweis dafür, dass eine Kombinationstherapie tatsächlich wirksamer ist. Wegen der potentiellen Nutzen und Erfahrungen aus der HIV-Therapie wird derzeit dennoch von einigen Experten eine Kombinationstherapie empfohlen.

Interferon könnte die bevorzugte Therapieform in einer umschriebenen Gruppe von koinfizierten Patienten sein: Diese benötigen keine ART und haben Marker für ein günstiges Therapieansprechen auf Interferon: Hohe CD4-Zellzahl, positives HBeAg, erhöhte ALT, niedrige HBV-DNA. Die Behandlung mit Interferon ist aufgrund der Nebenwirkungen limitiert (siehe oben und Medikamenten-Teil). Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung ist Interferon kontraindiziert, und bei fortgeschrittener Lebererkrankung sollte es mit Vorsicht eingesetzt werden. Als Alternative zur medikamentösen Therapie ist bei Leberzirrhose auch an eine Organtransplantation (Seite entsprechendes Kapitel) zu denken.

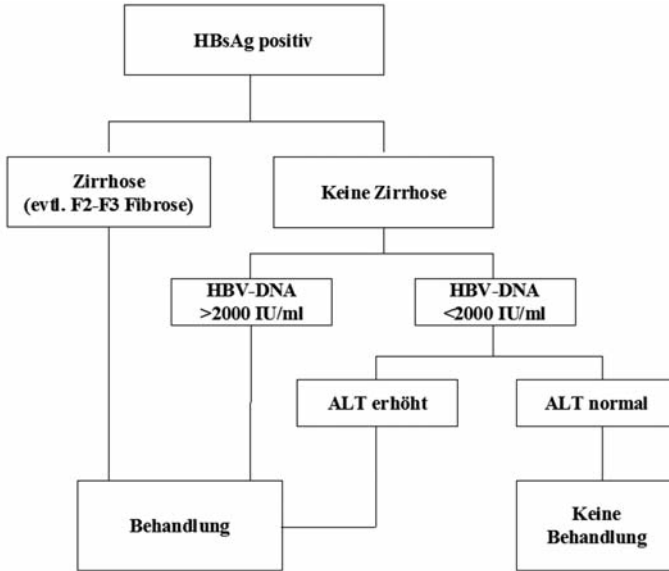


Abbildung 1: Indikationsstellung für die Behandlung einer Hepatitis B bei HIV/HBV-Koinfektion (mod. n. EACS-Guidelines Oktober 2011)

* 1 IU/ml entspricht etwa 5 Kop/ml, abhängig vom verwendeten Assay

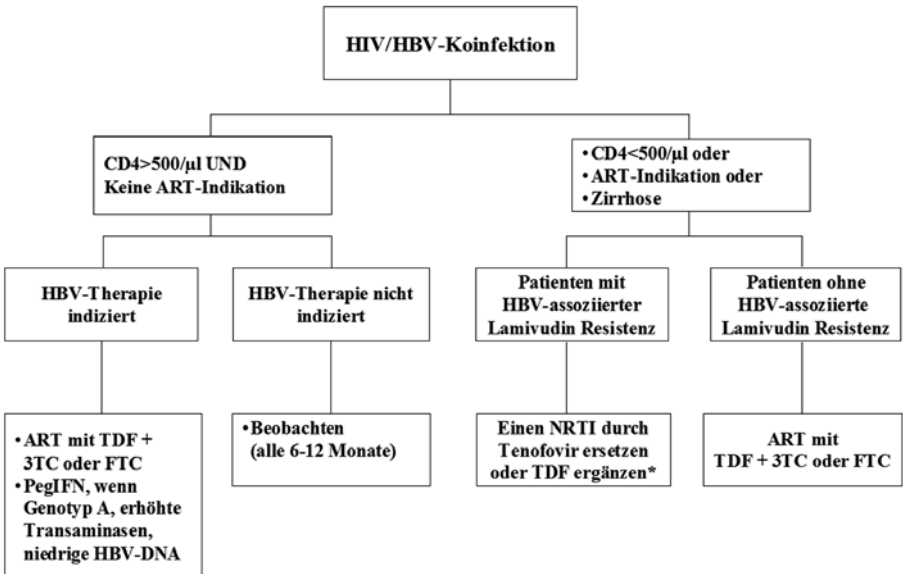


Abbildung 2: Vorgehen bei HIV/HBV-Koinfektion (Abbildung modifiziert n. Rockstroh 2008; EACS-Guidelines Oktober 2011).

*Wenn mit der HIV-Behandlung vereinbar.

Behandlungsempfehlungen

Grundsätzlich ist angesichts beschleunigter Progression und erhöhter Mortalität bei Koinfektion immer eine Behandlung zu erwägen. Sie ist nach aktuellen Empfehlungen (EACS-Guidelines Oktober 2011) sinnvoll bei:

- Zirrhose oder auch bereits signifikanter Fibrose (F2-F3)
- HBV-Replikation > 2.000 IU/ml (1 IU/ml entspricht etwa 5 Kopien/ml, abhängig vom verwendeten Assay): es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Virämie und dem Progressionsrisiko zu Leberzirrhose und HCC. Daher ist die HBV-Replikation der wichtigste Parameter für die Therapieentscheidung.
- ALT kontinuierlich > 2fache des Normalwerts (hohe Werte vor Behandlung korrelieren mit einem besseren Ansprechen auf Interferon und 3TC)

Für die Therapieentscheidung ist eine Leberbiopsie somit meist nicht notwendig. Mit einer Leberbiopsie können dagegen weitergehende Informationen zu Differenzialdiagnosen (z.B. Hepatotoxizität) und entzündlicher Aktivität erhoben werden. Zur Erfassung des Fibrosegrades der Leber stehen mittlerweile verschiedene nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Von besonderer Bedeutung ist das Fibroscan-System, bei dem mittels einer modifizierten Ultraschalltechnik (Transelastographie) die Lebersteifigkeit als Maß für die Leberfibrose bestimmt wird. Zu bedenken ist, dass die Cutoff-Werte bei HIV/HBV-Infizierten offenbar anders zu interpretieren sind als bei HBV-Monoinfizierten oder HIV/HCV-Infizierten (Lacombe 2012).

Unter den Klassifikationssystemen des Fibrosestadiums ist in Europa der METAVIR-Score verbreitet (0 = keine Fibrose, 1 = portale Fibrose ohne Septen, 2 = wenige Septen, 3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose, 4 = Zirrhose). Die Aktivität der Hepatitis wird anhand der Intensität von nekroinflammatorischen Läsionen eingestuft (A0 = keine, A1 = milde, A2 = moderate, A3 = ausgeprägte Aktivität).

Die aktuellen Therapie-Empfehlungen sind in den Abbildungen 1 und 2 zusammengefasst: zum einen muss die Indikation für eine Behandlung der Hepatitis B geprüft werden (Abbildung 1) und sodann in Übereinstimmung mit der aktuellen HIV-Situation gebracht werden (Abbildung 2). Dabei sollte die ART nicht aufs Spiel gesetzt werden: HIV/HBV-wirksame Substanzen wie 3TC/FTC, Tenofovir und Entecavir sollten immer mit weiteren HIV-wirksamen Substanzen kombiniert werden. Die anderen Substanzen (Adefovir, Telbivudin) sind dagegen nur gegen HBV wirksam und daher kein Bestandteil der ART.

- Auch bei Patienten mit über 500 CD4-Zellen/ μ l ist der ART-Beginn (inklusive TDF+FTC) die erste Option – es werden hohe Serokonversionsraten beobachtet.
- Substanzen ohne HIV-Aktivität (z. B. Adefovir, Telbivudin oder Interferon) können eine Alternative sein, wenn eine ART abgelehnt wird, oder wenn eine Unverträglichkeit für Tenofovir vorliegt.

Nach Beginn der Behandlung wird häufig ein vorübergehender und meist moderater Anstieg der Transaminasen beobachtet. Er ist Zeichen der Immunrekonstitution und verstärkter entzündlicher Aktivität. Bei ausgeprägtem oder länger anhaltendem Anstieg sollten andere Gründe bedacht werden (verstärkte HBV-Replikation, Resistenz von HBV, Laktatazidose, Hepatotoxizität antiretroviraler Medikamente, Superinfektion mit anderen Hepatitisviren).

Normale Transaminasen (AST, ALT) und eine signifikante Reduktion der HBV-DNA werden anfänglich fast immer erreicht. ALT-Werte korrelieren jedoch nicht gut mit der entzündlichen Aktivität und werden von zahlreichen anderen Faktoren wie Hepatotoxizität der ART oder anderer Medikamente, Alkoholkonsum und Immunrekonstitution beeinflusst. Daher ist ihre Bedeutung für die Kontrolle des Therapieerfolgs gering.

Die Behandlungsdauer der Hepatitis B ist unklar. Da in aller Regel nicht von einer Eradikation auszugehen ist, ist vermutlich ähnlich wie bei HIV eine kontinuierliche Suppression erforderlich. Bei HIV/HBV-Koinfektion sollten HBV-wirksame Medikamente dauerhaft in die ART integriert werden. Cave: Wenn sie abgesetzt werden, kann das klinische Bild einer akuten Hepatitis bis hin zu fatalem Leberversagen auftreten. Jede Therapiepause bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten muss daher sorgfältig überlegt werden. Insbesondere bei Patienten mit einer Zirrhose sollte daher ein Absetzen einer HBV-aktiven Therapie vermieden werden, um eine Dekompensation zu vermeiden. Bei Wirkungsverlust eines HBV-Medikamentes kann es dagegen abgesetzt werden: dann ist keine rasche klinische Verschlechterung der Hepatitis zu erwarten. Zu beachten ist auch, dass die Dosis aller Nukleos(t)idanaloga bei Niereninsuffizienz angepasst werden muss.

Eine HBeAg-Serokonversion kann mit Tenofovir in etwa 40 % erreicht werden, ein HBsAg-Verlust bei etwa 10 % nach fünfjähriger Therapiedauer.

Die Behandlung einer *akuten* Hepatitis B wird aktuell nicht empfohlen, weil die Wahrscheinlichkeit einer Ausheilung groß ist (auch wenn sie geringer als bei HIV-negativen Patienten ist) und keine ausreichenden Daten dazu vorliegen (Gefahr der raschen Resistenzentwicklung bei früher Therapie mit dann fehlenden Optionen?).

Literatur

- Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: 6-9.
- Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991, 163:1138-40.
- Chun H, Roediger M, Huppler Hullsiek K, et al. Hepatitis B Virus Coinfection Negatively Impacts HIV Outcomes in HIV Seroconverters. *Journal of Infectious Diseases* 2012:185-93.
- Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23:2902-2908.
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:593-601.
- Lacombe K et Rockstroh JK. HIV and viral hepatitis co-infections : advances and challenges. *Gut* 2012 in press
- Lin K, Karwowska S, Lam E, et al. Telbivudine exhibits no inhibitory activity against HIV-1 clinical isolates in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:2670-3.
- Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009, 23:546-7.
- McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356:2614–2621
- Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1763-71.
- Puoti M, Cozzi-Lepri A, Arici C, et al. Impact of lamivudine on the risk of liver-related death in 2,041 HBsAg- and HIV-positive individuals: results from an inter-cohort analysis. *Antivir Ther* 2006, 11:567-74.
- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9:82-88.
- Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network. *HIV Med* 2009, 10:282-9.
- Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS* 2005, 19:221-240.
- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921-6.

25. GBV-C-Infektion

MATTHIAS STOLL

Stets findet Überraschung statt // Da, wo man's nicht erwartet hat; // Doch daß dieselbe überall // Grad angenehm, ist nicht der Fall. (Wilhelm Busch, 1894)

Noch zu Lebzeiten Wilhelm Buschs erzielte der österreichische Neurologe Julius Wagner-Jauregg eine Besserung bei Patienten mit Neurolyues, indem er sie mit Plasmodien, also dem Malaria-Erreger infizierte. Für diesen aus heutiger Sicht befremdlich erscheinenden Ansatz erhielt er 1927 den Nobelpreis für Medizin. Soviel zur Einstimmung in den überraschenden Gedanken, dass eine Infektion – selbst mit einem obligat pathogenen Erreger – auch Gutes bewirken kann.

GBV-C: Ein Überblick

Das GB-Virus C (GBV-C), ein Flavivirus, bietet reichlich Stoff für Überraschungen. Das „GB“ geht auf die Initialen eines an Hepatitis Erkrankten zurück, der allerdings zu Unrecht als Träger, der später nach ihm benannten hepatotropen Primatenviren GBV-A und GBV-B angesehen wurde (Deinhardt 1967). Ebenfalls falsch war die synonyme Bezeichnung „Hepatitis G Virus“ für das erst in den 1990er Jahren in Patienten mit Hepatitis gefundene GB-Virus-C: Es löst weder eine Hepatitis aus noch verschlechtert es eine bestehende Hepatitis (Berenguer 1996, Tillmann 1998, Rambusch 1998, Stark 1999). Überraschend war auch, dass trotz intensiver Suche bis heute überhaupt keine Erkrankung des Menschen gefunden werden konnte, die auf eine GBV-C Infektion zurückzuführen wäre. Lediglich eine einzige jüngere Fallkontrollstudie aus Kanada beschreibt ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin Lymphome bei GBV-C-Virämie (Krajden 2009). Dabei ist das Virus in der Menschheit recht verbreitet: Bei Blutspendern findet man in ca. 10–30 % spezifische Antikörper gegen GBV-C und bei bis zu 5 % eine replikative GBV-C Virusinfektion. Offensichtlich haben GBV-C und der Mensch eine lange, gemeinsame Koevolution durchgemacht. Weltweit gibt es – mit starken lokalen Unterschieden in deren Prävalenz – fünf GBV-C Genotypen. Es gibt zwei serologische Marker für die GBV-C-Infektion, die praktisch niemals gemeinsam auftreten: Die GBV-C-Virämie (PCR-Methode) und E2-Antikörper gegen ein Hüllprotein des GBV-C (ELISA). Die Infektion mit GBV-C kann chronisch replikativ verlaufen. Mit der Serokonversion, also dem Auftreten von E2-Antikörpern endet die Virämie, und es besteht eine Immunität gegen Neuinfektionen, die vermutlich nicht immer lebenslang anhält (Tabelle 1). Weil aber das Virus nicht krank macht, wird auf einen GBV-C-Routinenachweis verzichtet.

GBV-C wird mukosal und parenteral übertragen, also ähnlich wie HIV, HBV und HCV. Daher wird GBV-C gehäuft auch bei HIV-infizierten Patienten gefunden. Im Gegensatz zu seinen hepatotropen Verwandten GBV-A und –B im Primaten bzw. HCV beim Menschen ist GBV-C ein lymphotropes Virus (Tucker 2000).

Ist GBV-C ein freundliches Virus?

GBV-C kann zu einem günstigeren natürlichen Verlauf der HIV-Koinfektion führen, aber diese Erkenntnis wurde kontrovers diskutiert. Zunächst fanden erste Beschreibungen einer langsameren HIV-Progression bei GBV-C-virämischen HIV-Patienten kaum Beachtung (Toyoda 1998, Heringlake 1998). Später führten zwei zeitgleich publizierte Studien mit größeren Fallzahlen und einer längeren Nachbeobachtungszeit, die erneut einen günstigeren Verlauf und einen Überlebensvorteil für GBV-C-virämische HIV-Patienten zeigten, zu breiter Aufmerksamkeit und Diskussion

(Tillmann 2001, Xiang 2001). Allerdings konnten damals bestenfalls vage Spekulationen über den dafür verantwortlichen Pathomechanismus angestellt werden. Durch teilweise marktschreierische Sekundärberichterstattung ist die GBV-C-Story in der wissenschaftlichen Szene anfänglich unfreiwillig etwas in Misskredit geraten.

Tabelle 1: Stadien und serologische Marker einer GBV-C-Infektion

Marker Status/Nachweismethode	GBV-C-Virämie (RNA) PCR	Anti-E2-Antikörper ELISA
GBV-C negativ	Nein	Nein
GBV-C-Replikation	Ja	Nein
Abgelaufene GBV-C-Infektion	Nein	Ja

Verwirrung bestand zunächst auch deshalb, weil unterschiedliche Arbeitsgruppen differente Methoden bei ihren Studien anwandten, die deren Vergleichbarkeit erschwerten: Epidemiologische Querschnittstudien, Analysen unterschiedlich zusammengesetzter Kohorten, prospektive Verlaufsstudien, Bestimmung der GBV-C Replikation nur bei Baseline aber nicht weiter im Verlauf, fehlende Differenzierung von GBV-C-Replikation und abgelaufener GBV-C-Infektion. Übereinstimmend fand sich kein Unterschied beim Vergleich von HIV-Infizierten ohne Kontakt zum GBV-C-Virus (GBV-C-negativ) und solchen mit abgelaufener GBV-C-Infektion (anti-E2-positiv). Hingegen unterscheiden sich chronisch virämische (d. h. GBV-C-RNA-positive) Patienten von diesen beiden Subgruppen in den meisten Studien.

Diverse Studien sowohl aus der „prä-HAART-Ära“ (Toyoda 1998, Heringlake 1998, Yeo 2000, Xiang 2001) als auch danach (Tillmann 2001, Nunnari 2003, Bjorkman 2004, Williams 2004, Tillmann 2004, Tillmann 2006, Zhang 2006) zeigten für GBV-C-RNA-positive Patienten eine langsamere Krankheitsprogression, weniger Todesfälle, einen geringeren Verlust von CD4-Zellen, einen geringeren Anstieg der HIV-Plasmavirämie, eine bessere Lebensqualität und eine geringere Progression einer gleichzeitig bestehenden Hepatitis C-Koinfektion (Berzsenyi 2009, Barbosa 2009). Andere Studien zeigten keinen Effekt einer GBV-C-Virämie auf die HIV-Infektion (Birk 2002, Bjorkman 2004, Kaye 2005, Williams 2005). Auffälligerweise sind darunter zwei Studien (Kaye 2005, Williams 2005) exklusiv an Frauen. Gegen einen möglichen geschlechtsspezifischen Effekt spricht, dass bei Schwangeren eine niedrigere HI-Virämie für GBV-C-virämische Frauen und niedrigere vertikale HIV-Transmissionsraten in der „Prä-HAART-Ära“ beschrieben wurden (Handelsmann 2006). Verblüffenderweise ist – umgekehrt – das Risiko für die vertikale GBV-C-Transmission bei HIV-Koinfektion der Mutter auf das Kind unter antiretroviraler Therapie erhöht (Bhanich Supapol 2009). Eine multizentrische Studie zeigte, dass der Genotyp 2 des GBV-C mit unerwartet hohen CD4-Zellzahlen assoziiert war (Schwarze-Zander 2006), was regionale Unterschiede in Kohortenstudien erklären könnte. Patienten, die im natürlichen Verlauf oder unter Interferontherapie zum GBV-C-RNA-negativen/Anti-E2-positiven Status konvertierten, hatten in einzelnen Untersuchungen einen ungünstigeren Verlauf (Williams 2004, Bjorkman 2004, van der Bij 2005). Dieser Beobachtung wurde aber von anderen Autoren widersprochen (Schwarze-Zander 2006). Selbst unter dem Einfluss von ART fand eine Metaanalyse einen klinischen Benefit in Abhängigkeit von der Zeitspanne, in der nach HIV-Serokonversion die GBV-C-Virämie fortbestand (Zhang 2006). Hypothetische Störfaktoren oder die Möglichkeit, dass eine anhaltende GBV-C-Virämie nicht selbst die „Ursache“ sondern nur ein Surrogatmarker einer aus anderen Gründen günstig verlaufenden HIV-Infektion sein könnte, lassen sich durch die bisherigen Studien allerdings nicht ausschließen.

Mögliche Pathomechanismen

War das Manko der ersten Studien zum potenziell günstigen GBV-C Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion das Fehlen guter pathophysiologischer Hypothesen, gilt inzwischen fast schon das Gegenteil: Es gibt so viele Indizien für eine Vielzahl von unterschiedlichen, möglichen Pathomechanismen zur HIV-GBV-C-Interaktion, dass man Zweifel bekommen kann, ob wirklich alle in vivo eine Rolle spielen:

Modulation von Chemokinrezeptoren und deren Liganden über das E2-Hüllprotein von GBV-C: In GBV-C infizierten CD4⁺- und CD8⁺-Zellen kommt es zu einer verminderten Expression von Chemokinrezeptoren (CCR5 und CXCR4). Ein Pathomechanismus hierfür ist eine E2-vermittelte Freisetzung von RANTES aus T-Lymphozyten durch dessen Bindung an den CD81-Rezeptor (Tillmann 2002, Nattermann 2003, Xiang 2004). Erstaunlicherweise waren aber auch umgekehrt E2-Antikörper in vitro in der Lage, die HIV-Replikation zu inhibieren (Xiang 2006b). Neuere Arbeiten zeigten, dass ein differenter, nicht über RANTES vermittelter Effekt des E2-Hüllproteins sowohl R5- als auch X4-trope HI-Viren inhibiert. Dessen Pathomechanismus liegt vor dem Virusentry und ist durch Anti-E2-Antikörper zu inhibieren (Jung 2007).

Interaktion von HIV-gp41 und dem E2-Hüllprotein von GBV-C: Synthetische Oligopeptidsequenzen des E2 (269–286) interagieren mit dem Fusionsprotein gp41 des HIV und deuten damit auf eine Fusionsinhibition hin (Herrera 2009).

Induktion von RANTES durch das NS5A-Protein des GBV-C: Eine Untereinheit des NS5A-Proteins von GBV-C war in vitro ebenfalls in der Lage, sehr effektiv RANTES zu induzieren (Xiang 2006a) und in vitro die Replikation von HIV zu inhibieren (Chang 2007). Eine Folge der dadurch verminderten Expression der für den Virusentry notwendigen Chemokinrezeptoren ist eine verminderte HIV-Replikation. Dem Mechanismus einer Heraufregulation von RANTES durch GBV-C widersprach allerdings unlängst eine japanische Arbeitsgruppe (Hattori 2007) anhand ihrer Arbeiten mit unterschiedlichen GBV-C-Genotypen.

Inhibition eines Post-Entry-Mechanismus durch die NS3A bis NS5A Proteine des GBV-C: Die Erlanger Arbeitsgruppe um Susan Jung konnte inzwischen eine „Post-Entry-Inhibition“ von HIV zeigen, die nicht allein von NS5A oder einem Fragment davon ausgeht, sondern NS3A bis NS5A betrifft (Jung 2008a).

Modifikationen des Zytokinmilieus und der T-Zell-Stimulation: Bei HIV-Monoinfizierten fanden sich gegenüber GBV-C/HIV-Koinfizierten proinflammatorische Veränderungen im Th1-Zytokinprofil (Nunnari 2003) und eine geringere T-Zell-Aktivierung (Maidana-Giret 2009). Umgekehrt könnte dadurch auch die Beobachtung zu erklären sein, dass bei GBV-C-virämischen HIV-Infizierten unter Interleukin-2 (IL-2) die CD4-Expansion vermindert war (Stapleton 2009).

Effekte auf das unspezifische Immunsystem und die Apoptose: Die Untersuchung NK-Zell-vermittelter Pathomechanismen in GBV-C virämischen Patienten mit HIV-Infektion zeigte eine verminderte Expression von Fas auf NK- und T-Zellen als ein Indiz für eine geringere Apoptose-Rate (Mönkemeyer 2008). Eine Alteration der NK-Funktion kann auch über die Interaktion von E2 des GBV-C mit CD81-Rezeptoren auf NK-Zellen erfolgen. Außerdem konnten eine gesteigerte Interferon- γ Produktion und eine Zunahme ausreifender plasmazytoider dendritischer Zellen bei HIV/GBV-C-Koinfizierten gezeigt werden (Lalle 2008). Beides sind Mechanismen, die eine Kontrolle der HIV-Replikation verbessern können.

Wie soll man mit GBV-C umgehen?

Im Zoo der Infektiologie wimmelt es von gruseligen Mikro-Monstern, die furchtbare Erkrankungen auslösen. Da ist allein schon die Beschreibung des viralen Tamagochi namens GBV-C, das in seinem Wirt apathogen repliziert und ihn im Falle einer HIV-Infektion vielleicht sogar vor Schaden schützen kann, eine wunderschöne Fabel. Allerdings ist die Metapher wohl nicht so einfach zu übertragen und „natürliches“ GBV-C wird vermutlich niemals eine direkte Rolle als immunmodulatorisches oder antiretrovirales „Probiotikum“ spielen.

GBV-C hat aber der Forschung einen neuen Weg gewiesen, weil die replikative Koinfektion sich auf harte klinische Endpunkte der HIV-Infektion günstig auswirkt. Zur Bedeutung einzelner Schritte der äußerst komplexen immunmodulatorischen Pathomechanismen kann man naturgemäß viel spekulieren, aber mit GBV-C haben wir ein von der Natur gestiftetes Modell, von dem wir wissen, dass es in vivo die HIV-Progression verlangsamen kann. Es besteht also eine Chance, anhand von GBV-C ergebnisrelevante Pathomechanismen und Elemente künftiger Therapiestrategien aufzuklären. Berechtigte Hoffnung in weitere Fortschritte bei deren Aufklärung ergeben sich aus der erstmaligen Etablierung eines in vitro Systems, in dem GBV-C repliziert (Jung 2008b). Damit ist zu erwarten, dass rasch mehr und klarere Evidenz in das verwirrende Puzzle um die Interaktionen zwischen HIV und GBV-C kommen wird.

Die Geschichte des GBV-C bleibt also weiterhin spannend. Das Verständnis möglicher neuer Therapiekonzepte ist schon deswegen von Bedeutung, weil ein günstiger Effekt einer GBV-C-Replikation selbst unter den jetzt schon vorhandenen Möglichkeiten einer HAART evident bleibt – ein Beleg dafür, dass wir auf zusätzliche Optionen in der Therapie nicht werden verzichten können.

Literatur

- Barbosa Ade J, Baggio-Zappia GL, Dobo C, Alves-Sousa VK, Lanzara Gde A, da Silva ID, Lanzoni VP, Granato CF. Analysis of GB virus C infection among HIV-HCV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42:591-3.
- Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;111:1569-75.
- Berzsenyi MD, Bowden DS, Roberts SK, Revill PA. GB virus C genotype 2 predominance in a hepatitis C virus/HIV infected population associated with reduced liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1407-10.
- Birk M, Lindback S, Lidman C. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 2482-5.
- Bhanich Supapol W, Remis RS, Raboud J, et al. Mother-to-child transmission of GB virus C in a cohort of women coinfecting with GB virus C and HIV in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2009;227-35.
- Bjorkman P, Flamholz L, Naucler A, Molnégren V, Wallmark E, Widell A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *AIDS* 2004;18:877-86.
- Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages, and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967; 125: 673-88.
- Chang Q, McLinden JH, Stapleton JT, Sathar MA, Xiang J. Expression of GB virus C NSSA protein from genotypes 1, 2, 3 and 5 and a 30 aa NSSA fragment inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication in a CD4+ T-lymphocyte cell line. *J Gen Virol* 2007;88:3341-6.
- Herrera E, Gomara MJ, Mazzini S, Ragg E, Haro I. Synthetic peptides of hepatitis G virus (GBV-C/HGV) in the selection of putative peptide inhibitors of the HIV-1 fusion peptide. *J Phys Chem B*. 2009;7383-91.
- Handelsman E, Cheng I, Thompson B, et al. The effect of maternal GBV-C infection on mother-to-child HIV transmission in the women and infant transmission study cohort. Abstract 718; 13th CROI 2006, Denver <http://www.retroconference.org/2006/Abstracts/27753.htm>
- Hattori J, Okumura N, Yamazaki Y, et al. Beneficial effect of GB virus C co-infection in Human Immunodeficiency Virus type 1-infected individuals. *Microbiol Immunol* 2007; 51:193-200.
- Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *J Infect Dis* 1998;177:1723-6.
- Jung S, Eichenmüller M, Donhauser N, et al. HIV entry inhibition by the envelope 2 glycoprotein of GB virus C. *AIDS* 2007;21:645-7.
- Jung S, Müller R, Donhauser N, Fleckenstein B, Reil H: HIV Post-entry Inhibition by Non-structural GBV-C Proteins. Abstract 269, 15th CROI 2008, Boston. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/30724.htm>

- Jung S, Weber S, Fleckenstein B, Reil H. Establishment of a cord blood lymphocytes-based cell culture system to study GBV-C and HIV in vitro. Abstract 271, 15th CROI 2008, Boston. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/32070.htm>
- Kaufman T, McLinden J, Xiang J, et al. Interaction between GB Virus C envelope glycoprotein E2 and cell lines. Abstract, 12th CROI 2005, Boston. <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25169.htm>
- Kaye S, Howard M, Alabi A, Hansmann A, Whittle H, van der Loeff HS. No observed effect of GB virus C coinfection in disease progression in a cohort of African woman infected with HIV-1 and HIV-2. *Clin Infect Dis* 2005;40:876-8.
- Krajden M, Yu A, Braybrook H, Lai AS, et al. GBV-C/hepatitis G virus infection and non-hodgkin lymphoma: A case control study. *Int J Cancer* 2009 [Epub ahead of print]
- Lalle E, Sacchi A, Abbate I, et al. Activation of interferon response genes and of plasmacytoid dendritic cells in HIV-1 positive subjects with GB virus C co-infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:161-71.
- Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, et al. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of HIV disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 1999; 179:783-9.
- Maidana-Giret MT, Silva TM, Sauer MM, et al. GB virus type C infection modulates T-cell activation independently of HIV-1 viral load. *AIDS* 2009;22:77-87.
- Moenkemeyer M, Schmidt RE, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heiken H. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients. *J Med Virol*. 2008;19:33-40.
- Nattermann J, Nischalke HD, Kupfer B, et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. *AIDS* 2003; 17:1457-62.
- Nunnari G, Nigro L, Palermo F, et al. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med* 2003;139:26-30.
- Rambusch EG, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heringlake S, Manns MP. Significance of coinfection with hepatitis G virus for chronic hepatitis C – a review of the literature. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 41-53.
- Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, et al. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfecting patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. *J Infect Dis* 2006; 194: 410-9.
- Stapleton JT, Chaloner K, Zhang J, et al. GBV-C viremia is associated with reduced CD4 expansion in HIV-infected people receiving HAART and interleukin-2 therapy. *AIDS* 2009, 605-10.
- Stark K, Doering CD, Bienzle U, et al. Risk and clearance of GB virus C/hepatitis G virus infection in homosexual men: A longitudinal study. *J Med Virol* 1999;59:303-6.
- Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2001;345:715-24.
- Tillmann HL, Heringlake S, Trautwein C, et al. Antibodies against the GB virus C envelope 2 protein before liver transplantation protect against GB virus C de novo infection. *Hepatology* 1998; 28: 379-84.
- Tillmann HL, Manns MP, Claes C, Heiken H, Schmidt RE, Stoll M. GB virus C infection and quality of life in HIV-positive patients. *AIDS Care* 2004;16:736-43.
- Tillmann HL, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE, Heiken H. Chemokine receptor polymorphisms and GB virus C status in HIV-positive patients. *AIDS* 2002;16:808-9.
- Tillmann HL, Kaiser T, Claes C, Schmidt RE, Manns MP, Stoll M. Differential influence of different hepatitis viruses on quality of life in HIV positive patients. *Eur J Med Res* 2006;11:381-5.
- Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, et al. Effect of GB virus C/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:209-13.
- Tucker TJ, Smuts HE, Eedes C, et al. Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus. *J Med Virol* 2000;61:52-8.
- Van der Bij AK, Kloosterboer N, Prins M, et al. GB virus C coinfection and HIV-1 disease progression: The Amsterdam Cohort Study. *J Infect Dis* 2005;191:678-85.
- Williams C, Allen J, Benning L, et al. Prevalence, acquisition, and clearance of GB virus type C in the women's interagency HIV study . Abstract, 12th CROI 2005, Boston.. <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/24123.htm>
- Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004, 350:981-90.
- Xiang J, George SL, Wunschmann S, Chang Q, Klinzman D, Stapleton JT. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta, and SDF-1. *Lancet* 2004, 363:2040-6.
- Xiang J, Mc Linden J, Chang Q, et al. Monoclonal antibodies directed against the GB Virus C major envelope glycoprotein neutralize HIV infectivity differentially in PBMC than in TZB-bl cells. 13th CROI 2006, Denver <http://www.retroconference.org/2006/PDFs/417.pdf>
- Xiang J, McLinden J, Chang Q, Kaufman T, Stapleton J. GB virus C NSSA protein expression decreases HIV replication in jurkat cells. Abstract, 12th CROI 2005, Boston. <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25208.htm>
- Xiang J, McLinden JH, Chang Q, Kaufman TM, Stapleton JT. An 85-aa segment of the GB virus type C NSSA phosphoprotein inhibits HIV-1 replication in CD4+ Jurkat T cells. *PNAS* 2006, 103:15570-5.
- Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345:707-14.
- Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Ann Intern Med* 2000;132:959-63.
- Zhang W, Chaloner K, Tillmann HL, Williams CF, Stapleton JT. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. *HIV Med* 2006; 7: 173-80.

26. HIV und Niere

ANSGAR RIEKE

Das zunehmende Lebensalter, aber auch Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung und Hepatitiden wird die Zahl der Nierenerkrankungen bei HIV-Patienten steigen lassen. So erhöhen ein Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie das Risiko einer Niereninsuffizienz um das 10-fache. Beide Erkrankungen verursachen in den USA 71 % der Nierenersatztherapien (Winston 2008). Kohortenstudien zufolge liegt die Diabetes-Prävalenz bei männlichen HIV-Patienten bereits jetzt bei 12 % und damit 4-mal höher als in der altersbezogenen Normalbevölkerung (Winston 2008). Eine Niereninsuffizienz an sich ist ein kardiovaskuläres Risiko, an dem die Hälfte aller Patienten versterben (USRDS 2010). Sie ist bei HIV-Patienten ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die Mortalität.

Indikator einer Nierenerkrankung ist ein erhöhtes Kreatinin, die internationale Graduierung der Niereninsuffizienz richtet sich nach der glomerulären Filtrationsrate GFR (angegeben in ml/min/1,73 m²):

Stadium I	Nierenschaden bei normaler oder erhöhter GFR	> 90
Stadium II	Nierenschaden bei leicht verminderter GFR	60–89
Stadium III	Moderate Verminderung der GFR	30–59
Stadium IV	Schwere Einschränkung der GFR	15–29
Stadium V	Nierenversagen	< 15

Nephroprotektion

Ein akutes Nierenversagen ist bei HIV-Patienten insgesamt doppelt so häufig wie bei nicht infizierten, auch die adjustierte Mortalität ist signifikant höher (Wyatt 2006). Trotz ART ist die Zahl der Nierenersatztherapien bei HIV-Patienten nicht zurückgegangen. Betroffen sind besonders Afroamerikaner, bei denen das Risiko des Nierenversagens 10-fach gegenüber nicht Infizierten erhöht ist (Lucas 2007).

Als Prinzipien der Nephroprotektion gelten: Nikotinverzicht, eine Blutdruckeinstellung auf unter 140/80 mmHg (bzw. < 130/80 bei einem Nierenschaden) und die Prävention bzw. Behandlung eines Diabetes mellitus oder auch eines metabolischen Syndroms. Bei HIV-Patienten empfehlen die Therapieleitlinien, angesichts der HIV-bedingten Veränderungen des Glomerulums und des Tubulus-Apparates bei Nierenbeteiligung auf jeden Fall mit einer ART zu beginnen (Choi 2009).

Klinik und Diagnose einer Nephropathie

Das klinische Bild eines Nierenschadens ist oft unspezifisch mit Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Bluthochdruck und evtl. neuen Ödemen. Anhand der Ursache der Nierenerkrankung kann in prärenal, intrarenal (glomerulär, tubulär, interstitiell) und postrenal unterschieden werden. Eine Sonographie gibt schnell Auskunft über ein postrenales Abflusshindernis (Nierenaufstau?) und über die Größe der Niere (verkleinert mit schmalen Parenchym bei chron. Niereninsuffizienz). Die Anamnese gibt Hinweise auf eine prärenale Ursache (NSAR, Infekte, Sepsis, Kontrastmittel?). Ergänzt wird die Diagnostik durch einen Urinstix bzw. Sediment und die Bestimmung von Kreatinin, Elektrolyten (Kalium, Na, Ca), Phosphat. Die Anämie, metabolische Azidose (Blutgasanalyse), Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, evtl. venöse Thromben und eine neu diagnostizierte arterielle Hypertonie sind in ihrem Ausmaß abhängig von der Dauer der Nierenerkrankung. Sie können helfen, zwischen einem akuten und einem chronischem Nierenversagen zu unterscheiden.

Kreatinin, Cystatin, GFR

Ein *erhöhtes Serumkreatinin* ist erst ab einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von über 50 % zu erwarten. Es ist abhängig von der Muskelmasse und Geschlecht und somit allein kein guter Marker der Nierenfunktion. Cystatin C wird zwar von allen kerntragenden Zellen konstant gebildet, sein klinischer Wert ist unter dem Aspekt einer chronischen Inflammation bei virämischen HIV-Patienten jedoch fragwürdig (Dharnidharka 2002, Jaroszewicz 2006). Clearancemessungen können den „Kreatinin-blinden“ Bereich einer beginnenden Niereninsuffizienz früher erfassen. Zur Bestimmung der GFR gibt es vier Verfahren, von denen sich die CKD-Epi-Formel bei der wissenschaftlichen Betrachtung durchsetzt, weil sie an Patienten mit nur mäßig eingeschränkter Niereninsuffizienz evaluiert ist:

1. Formel nach Cockcroft und Gault:

- $(140 - \text{Alter}) \times \text{kg Körpergewicht} \text{ geteilt durch Serumkreatinin mg/dl} \times 72$.
Bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert.

2. MDRD-Formel (genauer, aber zusätzliche Labordaten erforderlich):

- Kreatinin-Clearance [MDRD] = $170 \times \text{Krea [mg/dl]}^{-0,999} \times \text{Alter}^{-0,176} \times$
- $(\text{Harnstoff [mg/dl]} \times 0,46)^{-0,170} \times \text{Albumin [g/dl]}^{0,318}$ (für Frauen: $\times 0,762$)
oder einfacher, mit guter Korrelation für HIV-Patienten (Ravasi 2009):
- Kreatinin-Clearance [MDRD] = $186 \times \text{Krea [mg/dl]}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times$
(für Frauen: $\times 0,762$) \times (für Farbige: $\times 1.212$)

3. Cystatin C-Clearance: Cystatin C ist ein vom Organismus konstant gebildetes niedermolekulares Protein, das unabhängig von Geschlecht, Muskelmasse, Alter mit geringer intraindividuen Variabilität (< 5 %) frei filtriert wird. Die Bestimmung ist allerdings nicht preiswert. Die Formel lautet:

- $78 \times 1 / \text{CysC (mg/l)} + 4$ oder: $87 \times 1 / \text{CysC (mg/ml)} - 6,9$

4. CKD-EPI-Formel (Levey 2009):

- $\text{GFR} = a \times (\text{Serum Kreatinin} / b)^c \times (0.993)^{\text{Alter}}$

Die Variable a richtet sich nach Rasse und Geschlecht (Farbige Frauen = 166, weiße Frauen = 144, Männer = 141), b nach Geschlecht (Frauen 0,7, Männer 0,9). Die Variable c passt die Formel an den Serumkreatininwert an: Frauen < 0,7 mg/dl = -0,329; > 0,7 mg/dl = -1,209 bzw. -0,411 und -1,209 bei Männern.

Die Formel ist unter www.nephromatic.com/egfr.php direkt umrechenbar.

Proteinurie

Das Ausmaß der Proteinurie mit Eiweißverlust, die Dysbalance der Serumeiweißfraktionen sowie die Nierenrestfunktion mit evtl. Überwässerung bestimmen die Ödeme, Leistungsminderung, Infektanfälligkeit und Hyperlipidämie. Wie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ist eine Mikroalbuminurie (Mikral-Test im Urin) ein wichtiger Indikator für die Niere und für kardiovaskuläre Mortalität (Wyatt 2010). HIV-Patienten mit bestätigter Mikroalbuminämie entwickeln 25 mal häufiger eine Proteinurie, die bei Fortbestehen trotz ART mit einem verdoppelten Mortalitätsrisiko einhergeht (Wyatt 2010). HIV-Patienten sollten deshalb genauso sorgfältig wie Diabetes-Patienten auf Nierenerkrankungen untersucht werden.

Die Proteinurie ist mit dem „*Nephritischen Sediment*“ Leitsymptom einer Glomerulonephritis (GN) und sollte in ihrem Ausmaß quantifiziert werden. Klinisch unterschieden wird dabei ein nephrotisches Syndrom (Eiweißverlust), ein akutes nephritisches Syndrom (Akantozysten als Zeichen der GN), eine rapid-progressive GN (Nierenfunktionsverlust in wenigen Tagen), eine asymptomatische Proteinurie oder Hämaturie und eine chronische GN. Diese Entitäten werden unterschiedlich behandelt und erfordern die Zusammenarbeit mit einem Nephrologen. Eine HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) ist eine Glomerulonephritis und zeigt sich zumeist als

nephrotisches Syndrom mit Ödemen, Hypalbuminurie, Hyperlipidämie und Proteinurie von über 3,5 g/Tag, wobei auch eine milde Proteinurie möglich ist.

Urinsediment und Stix

Neben Salzen, Kristallen (z.B. auch von Indinavir) und Epithelien ist das Vorhandensein einer **Erythrozyturie**, mit der Zahl und Form der Erythrozyten differentialdiagnostisch bedeutsam: Die Koinzidenz von Proteinurie und Erythrozyturie ist pathomonisch für eine GN und sichert meist zusammen mit einem nephritischen Sediment die Diagnose. Unter einem Polarisationsmikroskop kann der renale (glomeruläre) Ursprung der Erythrozyten vom Geübten anhand glomerulär deformierter Akantozysten (Erythrozyten) recht sicher erkannt werden. Mehr als fünf Akantozysten pro Gesichtsfeld sind ein sicherer Hinweis für eine GN. Bei einer erheblichen Erythrozyturie sind Blutungen unterhalb des Nierenbeckens (Tumore der ableitenden Harnwege?) mittels Sonografie und Zystoskopie auszuschließen. Eine **Leukozyturie** muss zuerst mikrobiologisch abgeklärt werden (Uricult: Mittelstrahlurin), um Antibiotika entsprechend der Resistenzsituation einzusetzen, dabei kann auch eine bakteriell interstitielle Nephritis vorliegen. Bei einer sterilen Leukozyturie ist auch an die Urogenitaltuberkulose zu denken. Sie kann aber auch Ausdruck einer interstitiellen Nierenerkrankung (z.B. unter Indinavir) sein und zum Verlust der Nierenfunktion führen.

Eine **Glukosurie** (bei normalem Blutzuckerspiegel /Absenken der normalen Glukoseschwelle der Niere) oder eine **Phosphaturie** sind Zeichen einer tubulären Störung, wie sie medikamentös z.B. unter Tenofovir auftreten kann.

Routinetests auf Nierenschäden

Als Routineuntersuchung bei einem HIV-Patienten werden Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat (3-monatlich), das Serumkreatinin und die GFR bestimmt. Alle drei Monate kann ein einfacher Urinstreifentest Hinweise geben, ob eine Glukosurie, Proteinurie, Erythrozyturie oder auch eine Leukozyturie vorliegt.

Bei einem signifikanten Anstieg einer Proteinurie oder des Serumkreatinins bzw. Abfall der GFR unter 60 sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden (ggf. Nierenbiopsie). Ohne Zeitverzug ist dies notwendig bei raschem Kreatininanstieg (rapid-progressive GN?), bei LDH-Erhöhung in Verbindung mit Hyperbilirubinämie und Thrombozytopenie (hämolytisch-urämisches Syndrom bei HIV, HUS) oder bei Elektrolytentgleisungen (insbesondere Hyperkaliämie), oder einer nicht mehr beherrschbaren Azidose, die auch unter Therapie als Laktatazidose entstehen kann. Eine asymptomatische, leichte Proteinurie ohne Kreatininanstieg ist bei fast einem Drittel der unbehandelten Patienten zu beobachten. Sie sollte dreimonatlich kontrolliert werden. Das Ausmaß der Proteinurie kann mit dem Urinprotein/Kreatinin-Quotienten aus Spontanurin abgeschätzt werden, der normal < 1 ist (Beispiel: Urinprotein 120 mg/dl und Urinkreatinin 30: Proteinurie von 4 g/Tag).

Eine Nierenfunktionsverschlechterung kann auch Symptom einer HIV-Infektion und somit Anlass sein, eine antiretrovirale Therapie zu beginnen. Bei bildgebenden Untersuchungen der Nieren und ableitenden Harnwege sollten besonders bei einer Nierenfunktionseinschränkung und Proteinurie sowie bei allen Formen eines intravasalen Flüssigkeitsdefizits (inklusive Leberzirrhose) Kontrastmittel vermieden werden, um nicht ein Nierenversagen zu produzieren.

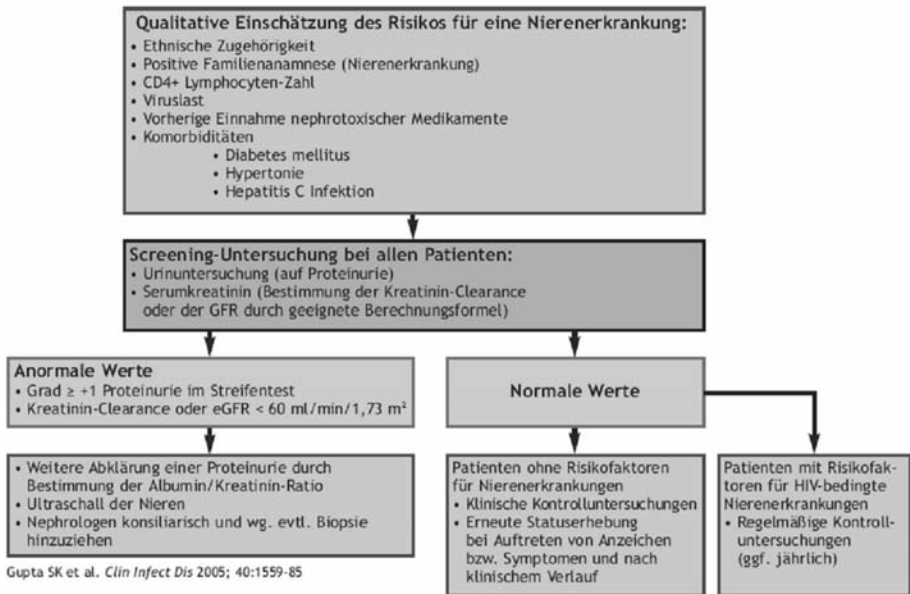


Abbildung 1: Leitliniendiagramm zur Einschätzung des renalen Risikos bei HIV.

HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Die HIVAN ist eine besonders bei afroamerikanischen Patienten beobachtete Form eines rapiden Nierenfunktionsverlustes. 1984 erstmals beschrieben, ist die HIVAN in den USA der dritthäufigste Dialyse-Grund bei Afroamerikanern im Alter von 20–64 Jahren (Winston 2008). Es besteht eine genetische Prädisposition, die wahrscheinlich auf die Wechselwirkung des humanen Gens MYH9 (nonmuscle myosin heavy chain 9) mit HIV und einem benachbarten Apolipoprotein-L1-Gen als Promotor der HIVAN zurückzuführen ist. Da Mutationen des ApoL-1- Gens einen evolutionären Vorteil in der Bewältigung der Schlafkrankheit ergaben, findet sich die HIVAN fast ausschließlich bei Menschen schwarzafrikanischen Ursprungs (Kao 2008, Kopp 2008, Soleiman 2011). Trotz Hämodialyse beträgt die Ein-Jahres-Mortalität ohne ART etwa 50 %; ART hat das Dialyse-Risiko durch HIVAN um 40 % reduziert, zudem ist das Ein-Jahres-Überleben unter Dialyse durch ART von 25 auf 75 % gestiegen (Winston 2008).

Die Patienten haben meist einen schlechten Immunstatus mit < 100 CD4-Zellen/ μ l; nur in 20 % tritt das Krankheitsbild bei höheren Werten auf. Einzelfälle einer plötzlichen Niereninsuffizienz im Rahmen eines akuten retroviralen Syndroms sind berichtet. Es scheint aber keine Korrelation zur Höhe der Virämie und zur Dauer der HIV-Infektion zu bestehen.

Klinisch imponiert zumeist eine nephrotische Proteinurie mit mehr als 3,5 g/Tag, aber auch weniger ist möglich. Die Progression ist schnell und kann in wenigen Monaten zur Dialysepflicht führen (Szczech 2001). Der Blutdruck ist normoton oder nur mäßig erhöht, die Nieren sind sonografisch eher normal groß.

Das histologische Bild der HIVAN in der Nierenpunktion entspricht in etwa 70 % einer fokal-segmentalen sklerosierenden Glomerulonephritis (FSGN), sowie zystische tubuläre Veränderungen und Degenerationen. Aber auch andere GN-Formen bis hin zur Amyloidniere sind unter HIV möglich (Daugas 2005). Fallbeschreibungen haben

die direkte Infektion der glomerulären Basalmembran mit HIV gesichert und eine beeindruckend positive Wirkung der ART auf die histologischen Veränderungen in der Niere belegt (Bruggemann 1997, Winston 2001).

Aus den Erfahrungen mit anderen FSGN-Formen lässt sich ableiten, dass nur eine frühzeitige ART, und zwar noch vor der Vernarbung der Glomeruli, Aussicht auf Erfolg bietet. Die HIVAN muss rasch und unabhängig von Immunstatus oder Viruslast antiretroviral behandelt werden! Bei der Auswahl der ART gibt es keine Empfehlungen – allerdings muss die renale Elimination (Dosisanpassung ab < 60 ml GFR bei NRTIs) beachtet werden. Aus diesem Grund ist Tenofovir in der Regel nicht geeignet (vgl. auch Tabelle 2). Die ART sollte durch ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker ergänzt werden. Der Einsatz von Steroiden ist dagegen umstritten (1 mg/kg/Tag für 2 bis 11 Wochen). Er wird in den USA besonders bei lupus-ähnlichem Verlauf einer HIVAN neben Einleitung einer ART favorisiert (Gupta 2005, Haas 2005, Choi 2009).

Kontrovers wird die Frage diskutiert, ob eine HIVAN durch eine Nierenbiopsie gesichert werden muss. Falls die ethnische Zugehörigkeit die Diagnose nahe legt, ist es gerechtfertigt, zunächst unverzüglich eine ART zu beginnen und den Therapieerfolg über drei Monate abzuwarten. In diesem Zeitraum sollte die Viruslast voll supprimiert, der Blutdruck gut eingestellt, ggf. ein Diabetes mellitus behandelt werden und die Therapie um einen Lipidsenker (z.B. Pravastatin analog den Empfehlungen der Kardiologie nach Infarkt) ergänzt werden (Szczech 2009). Oft verbessert sich darunter die Nierenfunktion, und die Proteinurie ist rückläufig. Die Entscheidung zur Biopsie und ihre Durchführung gehören in die Hand eines Nephrologen. Je nach Ausmaß der Proteinurie und Einschränkung der GFR (< 60 ml/min/1.73 m²) sollte dieser zu Rate gezogen werden. Die Nierenpunktion kann durch eine Triple-Diagnostik aus Licht- und Elektronenmikroskopie sowie Immunhistochemie die vielfältigen Ursachen eines Nierenschadens und ihre Prognose klären.

Andere Glomerulonephritiden bei HIV

Bei kaukasischen Patienten sind vor allem die IgA-Nephropathie, die membranöse und die membranoproliferative GN typische Folgen der HIV-Infektion. Nicht schwarzafrikanische HIV-Patienten haben mit 5,6–32 % eine deutlich höhere Prävalenz für Proteinurie als nicht Infizierte (Soleiman 2011). Viele andere Erreger können darüber hinaus eine postinfektiöse GN oder andere Formen einer chronischen GN auslösen oder unterhalten. Viren wie CMV, EBV, VZV sind dazu in der Lage, ebenso Influenzaviren, Adenoviren, Hantaviren oder Parvovirus B19. Aber auch nach einer Malaria, Lues und Infektionen mit Staphylokokken, Pneumokokken, Legionellen, Salmonellen und anderen Erregern kann eine akute postinfektiöse GN auftreten. Zusätzlich besteht das Risiko eines zirkulatorischen Nierenversagens bei profusen Diarrhoen im Rahmen einer infektiösen Darmerkrankung.

Bei der **membranösen Glomerulonephritis** muss als klassische „Sekundär-GN“ ein Malignom und eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden. Eine chronische Hepatitis C kann auch zur membrano-proliferativen GN oder über eine Kryoglobulinämie zur Vaskulitis mit Nierenbeteiligung führen.

Die häufigste Nierenerkrankung in Deutschland ist die IgA-Nephropathie, die auch durch eine HIV-Infektion, respiratorische Infekte oder eine Hepatitis A getriggert bzw. ausgelöst werden kann. Bei der postinfektiösen GN wird zunächst der zugrunde liegende Infekt behandelt. Je nach Verlauf sollten dann Nephrologe und HIV-Spezialist gemeinsam die Notwendigkeit einer evtl. zusätzlichen Immunsuppression abwägen. Eine Hepatitis C-assoziierte GN kann unabhängig vom Fibrosegrad Anlass einer HCV-Therapie sein (Dosisanpassung beachten). Ribavirin sollte bei einer Kreatinin-

Clearance unter 50 ml/min/1,73 m² allerdings wegen der Gefahr einer anhaltenden Anämie nicht oder nur sehr dosisreduziert eingesetzt werden. Bei den neuen Substanzen Boceprevir und Telaprevir ist eine Dosisanpassung nicht notwendig. Bei meist unbehandelten HIV-Patienten kann das **Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS)** bzw. das thrombotisch-thrombozytopenische Mikroangiopathie-Syndrom (**TTP**) auftreten, das durch die Kombination aus Kreatininanstieg, Zeichen der Hämolyse (LDH erhöht, Thrombopenie) und neurologischen Symptomen mit einem Nierenversagen gekennzeichnet ist. Der Pathomechanismus beruht wahrscheinlich auf der Induktion prokoagulatorischer Effekte des HIV-Oberflächen-Glykoproteins gp120 auf Endothelzellen (Mikulak 2010). In diesen Fällen ist eine Plasmaseparation bzw. Immunabsorption notwendig, um die Progression hin zur Dialysepflichtigkeit aufzuhalten.

Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis

Bei allen Formen postinfektiöser GN wird immer zuerst die Grunderkrankung behandelt. Das gilt auch für eine Hepatitis B oder C, aber natürlich auch für die HIV-Infektion. Bei dem durch Hantaviren verursachten Nierenversagen (durch Mäuse- bzw. Rattenkot übertragen) kann angesichts der guten Prognose der Spontanverlauf abgewartet werden.

Besonders wichtig ist daneben die Blutdruckeinstellung auf Zielwerte unter 140/80 mmHg bzw. unter 130/80 mmHg bei Proteinurie. Es werden vor allem ACE-Hemmer oder auch AT-1-Blocker eingesetzt, meist in Kombination mit Diuretika.

Bei Proteinurie sollte unabhängig vom Blutdruck mit einem ACE-Hemmer ggf. auch in hohen Dosen behandelt werden. Bei einer Proteinurie von über 0,5 bis 1 g/Tag ist zusätzlich ein AT-1-Blocker zu empfehlen. Die Eiweißzufuhr wird auf 0,6 bis 0,8 g/kg/Tag reduziert; pragmatisch ist es, dem Patienten eine „italienische Lebensform“ zu empfehlen. Eine große Proteinurie (> 3,5 g/24h) erfordert eine Antikoagulation. Diese ist insbesondere notwendig, wenn die Serumalbuminkonzentration auf Werte unter 25 g/l abfällt, da der renale Verlust von Gerinnungsfaktoren (AT III u. viele andere) eine Hyperkoagulabilität nach sich zieht und dann die Gefahr von Thrombosen besteht (Marcumar bis INR 2–3 oder niedermolekulare Heparine ggf. nach Faktor Xa-Bestimmung bei Niereninsuffizienz dosiert).

Die Trinkmenge wird auf 1,5–2 Liter/Tag begrenzt und orientiert sich am Körpergewicht und der Ödemneigung. Von besonderer Bedeutung ist der Verzicht auf Nikotin, da „dosisabhängig“ ein erhöhtes Progressionsrisiko einer GN durch Nikotin gesichert ist.

Eine Hyperlipidämie sollte nach Ausschöpfen diätetischer Maßnahmen medikamentös behandelt werden. Dafür bieten sich HMG-CoA-Reduktasehemmer an, bei denen jedoch Interaktionen beachtet werden müssen (siehe *Interaktionskapitel*). Fibrate bzw. Fibrat-Statinkombinationen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht einzusetzen (Kumulation).

Auf Analgetika sollte verzichtet werden, dies gilt besonders für die „kleinen“ Analgetika wie NSAR. Spätestens bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min/1,73 m² ist eine nephrologische Mitbetreuung erforderlich.

Medikamentöse Blutdruckeinstellung bei HIV praktisch

Substanzspezifische Nebenwirkungen sollten beachtet werden. Cave Hyperkaliämie bei ACE-Hemmern; ab einem Kreatinin von 1,4 mg/dl keine kaliumsparenden Diuretika verwenden; bei einem Kreatinin > 1,8 mg/dl sollten Schleifendiuretika wie Lasix® oder Torasemid eingesetzt werden.

Tabelle 1: Blutdruckeinstellung

Wirkstoffklasse	Medikamente	Dosierung (Beispiele)
ACE-Hemmer	Lisinopril, Benazepril-HCL, Fosinopril-Natrium, Enalapril u. a.	Dynacil® 5 mg /1x morgens, langsam bis 20 mg/Tag steigern
Beta-Blocker	Metoprolol, Bisoprolol	Beloc-Zok® (mite) 1 x 1
AT II-Rezeptor	Valsartan, Candesatan, Telmisartan u. a.	Blopress® anfangs 2–4 mg/Tag vorsichtig steigern bis 16 mg/Tag
Diuretika	Hydrochlorothiazid + Triamteren	Dytide H® 1 x 1
Ca-Antagonisten	Amlodipin	Norvasc® 5 mg 1 x 1, nach >1 Woche ggf. auf 2 x 1 steigern

Medikamentös-toxische Nierenschäden

Das Spektrum medikamentös-allergischer bzw. autoimmuner Reaktionen an der Niere ist nicht anders als an der Haut oder anderen inneren Organen. Reaktionen können humoral oder T-Zell-vermittelt auftreten und zur Niereninsuffizienz führen. Bereits der einmalige Einsatz eines Analgetikums (Ibuprofen) kann zu einem Nierenversagen führen. Dies ist auch unter jeder antiretroviralen Therapie denkbar. Bei einem Therapiewechsel ist daher immer die Nierenfunktion zu kontrollieren, bei Nierenauffälligkeiten und Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Hepatitis, schwarze Hautfarbe, schlechter Immunstatus) nach 14 Tagen, sonst im ersten Jahr alle 4 Wochen. Akutes Nierenversagen oder akute Tubulusnekrosen sind auch unter Aciclovir, Ganciclovir, Adefovir, Aminoglykosiden oder Pentamidin möglich. Tubuläre Dysfunktionen kommen auch unter DDI, D4T oder 3TC vor. Eine akute, allergische interstitielle Nephritis kann im Rahmen der Hypersensitivitätsreaktion unter Abacavir entstehen. Unter Atazanavir und T-20 wurden membranproliferative Glomerulonephritiden beschrieben. Auch Ritonavir oder Efavirenz können Nierenschäden verursachen (Winston 2008). Einige spezifische, medikamentös-toxische Nierenschäden sollten bekannt sein:

Kristall-assoziierte Nephropathie

Nierenprobleme durch Kristallurie und Nephrolithiasis sind unter heutigen geboosterten PIs seltener als zu Zeiten des breiten Einsatzes von Indinavir. Erst wenn in Verbindung mit Kalzium aus Medikamentenkristallen ein gemischtes Konkrement entsteht, ist dieses röntgendicht, was mit einem Kalzium-Oxalat-Stein verwechselt werden kann. Uratsteine sind röntgentransparent.

Viele Medikamente können eine Kristallurie verursachen, und häufig führt erst die Kombination der Substanzen zur Nephrolithiasis. Dazu zählen z. B. Ampicillin, Aciclovir, Aspirin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Vitamin C, Sulfonamide und andere Medikamente, die zu einer Erhöhung der Harnsäure führen. Mit forciertem Flüssigkeitsgabe, Buscopan und Analgetika lässt sich die Akutsituation einer Nierenkolik meist ambulant lösen. Sollte eine urologische Vorstellung notwendig sein, müssen Risiken für eine Kontrastmittelgabe mitgeteilt werden.

Bereits Ende der 90er Jahre wurde (Boubaker 2001, Fellay 2001) ein Anstieg des Serumkreatinins unter langfristiger Indinavir-Therapie beobachtet. Leitsymptom der **Indinavir-Nephropathie** ist die sterile Leukozyturie. Das Nierenparenchym ist echogen bei sonst normal großen Nieren. Ein Absetzen der Substanz führt meist zur Restitutio ad integrum. Differentialdiagnostisch muss bei der sterilen Leukozyturie unter Indinavir an die Urogenitaltuberkulose gedacht werden.

Hypophosphatämie und Tubulo-toxischer Schaden, *Fanconi-Syndrom*

Wenn die im Primärharn vom Glomerulum abfiltrierten Stoffe die Transportkapazität der rückresorbierenden Tubuluszellen übersteigen, werden sie mit dem Urin ausgeschieden. Wichtigstes Beispiel ist die Glukosurie. Eine Transportstörung des Tubulussystems kann aber auch durch antivirale Medikamente wie Cidofovir und Tenofovir verursacht werden. Man spricht dann von einem sekundären (medikamentös-induzierten) Fanconi-Syndrom. Dieses ist durch eine Funktionsstörung des Tubulussystems gekennzeichnet, ohne dass die GFR beeinträchtigt sein muss. Phosphat, Aminosäuren und Glukose sind im Urin vermehrt, Phosphat im Blut vermindert. Der Verlust von Aminosäuren, Phosphat, Glukose, Bikarbonat und weiteren organischen und anorganischen Substanzen sowie Wasser kann sich klinisch mit vermehrtem Wasserlassen, Durst, Müdigkeit, Knochenschmerzen und Schwäche manifestieren und zu sekundären Veränderungen des Knochenstoffwechsels führen. Nicht jede **Hypophosphatämie** ($< 0,8$ mmol/l) ist ein Fanconi-Syndrom. Hypophosphatämien gibt es auch unter Alkoholeinfluss, Diabetes, Kachexie, Diarrhoe oder bei einer Störung des Vitamin D-Stoffwechsels oder bei Hyperparathyreoidismus. Bei unbehandelten HIV-Patienten findet sie sich in etwa 10 %, unter ART in 23 % und unter Tenofovir in bis zu 31 % der Fälle (Day 2005). Die Gründe können vielfältig sein, darunter auch eine zu geringe Phosphataufnahme (normal ca. 1200 mg/Tag). Auffällige Werte ($< 0,8$ bzw. $0,6$ mmol/L) sollten kontrolliert und nach anderen Zeichen eines Fanconi-Syndroms gesucht werden. Die Bestimmung von intaktem Parathormon, Vitamin D oder eine Anamnese mit Diuretika, Erbrechen oder Tumorerkrankung können auf andere Ursachen einer Hypophosphatämie hinweisen. Das Ausscheidungsverhältnis von Phosphat zu Kreatinin kann ein Zeichen eines Tubulusschadens sein, wenn trotz Hypophosphatämie mehr als 10% des filtrierten Phosphats ausgeschieden werden (Jamison 1982).

Ausscheidungsverhältnis: $(\text{Urin-Phosphat mg/dl}) \times (\text{Serum-Kreatinin mg/dl})$
 $(\text{Serum-Phosphat mg/dl}) \times (\text{Urin-Kreatinin mg/dl})$

In Fallberichten wurde ein Nierenversagen vor allem bei vorgeschädigten Nieren beschrieben, meist bei ART-Kombinationen aus geboosterten PIs plus Tenofovir sowie bei Begleiterkrankungen wie Leberzirrhose oder Hepatitis. Aus nephrologischer Sicht sollte eine ART bei Vorliegen von Proteinurie, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose und/oder Dyslipoproteinämie besonders sorgfältig ausgewählt werden; in diesen Fällen ist man gut beraten, auf potentiell nephrotoxische Substanzen wie Cidofovir, Adefovir und Tenofovir zu verzichten. Die Gabe von NRTIs ist prinzipiell möglich, allerdings können, sofern es die Resistenzlage erlaubt, im Einzelfall auch eine Kombination aus zwei geboosterten PIs, einer Kombination aus NNRTI/PI oder auch Kombinationen mit Raltegravir oder Maraviroc „als nieren-neutrale Lösung“ erwogen werden. Ein sorgfältiges Monitoring von Serumkreatinin, Proteinurie, Erythrozyturie, Glukosurie und Serumphosphat ist anzuraten.

Tenofovir und Niere

Angesichts seines breiten Einsatzes richtet sich das Interesse besonders auf die renale Langzeittoxizität Tenofovirs. Eine Metaanalyse von 17 Studien ergab eine geringe Abnahme der GFR ($-3,92$ ml/min) und ein gering erhöhtes Risiko eines Nierenversagens ($+ 0,7$ %). Dies gilt jedoch nicht als Grund für einen restriktiven Einsatz, sofern auf die Nierenfunktion geachtet wird (Cooper 2010). Die Inzidenz der an die Herstellerfirma bis April 2005 gemeldeten unerwünschten renalen Ereignisse lag bei 29,2 pro 100.000 Patientenjahre (Nelson 2006). In den prospektiven Studien GS903E und GS934 wurde ein Kreatininanstieg auf $> 1,5$ mg/dl während eines Beobachtungs-

zeitraums von 144 Wochen bei weniger als 1 %, eine Proteinurie über 100 mg/dl bei 5 % beobachtet. Allerdings waren bei diesen Studien niereninsuffiziente Patienten ausgeschlossen worden (Gallant 2008).

Als renales Ereignis unter Tenofovir ist das Fanconi-Syndrom führend (Inzidenz 22,4/100.000 Patientenjahre). Diese renale Funktionsstörung, die sich als **Hypophosphatämie** in Verbindung mit einer normoglykämischen Glukosurie und mittelschweren Proteinurie manifestiert (siehe oben), tritt im Mittel sieben Monate nach Therapiebeginn auf und bildet sich vier bis acht Wochen nach Absetzen wieder zurück (Izzedine 2004). Eine isolierte Hypophosphatämie ohne Glukosurie bei HIV ist noch kein Fanconi-Syndrom und kann durch Fehlernährung, Diarrhoe, Vitamin D-Mangel, Hyperparathyreoidismus, Diuretika oder Alkohol bedingt sein und muss nicht zum Absetzen von Tenofovir führen.

In den Zulassungsstudien war die Inzidenz renaler Ereignisse (Veränderung der Kreatinin-Clearance, Glukosurie, Proteinurie, Hypokaliämie, Azidose) unter Tenofovir nicht höher als in den Kontrollgruppen. Bei vorbehandelten Patienten wurde allerdings nach 24 Wochen in 13 % (113 Wochen: 22 %) eine Hypophosphatämie beobachtet. Diese war häufiger als im Placeboarm, jedoch nicht mit anderen tubulotoxischen Zeichen assoziiert (Gallant 2004+2006). Die mediane Zeit bis zu renalen Nebenwirkungen betrug in einer Studie neun Monate (Izzedine 2004). Das Risiko ist erhöht bei der Kombination mit nephrotoxischen Substanzen, einer Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte, Sepsis, Dehydratation, weit fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder schwerem Hypertonus (Nelson 2006). In Kohortenanalysen war dies auch der Fall bei CD4-Zellen < 50/µl, Alter > 45 Jahre, Diabetes mellitus und lange antiretrovirale Vorbehandlung (Moore 2007). Tenofovir wird renal eliminiert und muss bei Niereninsuffizienz in der Dosis angepasst werden. Die Kombination mit geboosterten PIs ist entgegen früherer Fallberichte und der Tatsache, dass Ritonavir die C_{max} und die AUC von Tenofovir um ca. 30 % erhöht, möglich. Dies wird auch in vitro bestätigt (Izzedine 2005, Ray 2005). In Kohortenstudien wurde ein Abfall der GFR von 7–10 ml/min pro Jahr beobachtet, wobei die Gesamt-GFR in Normbereichen blieb. Die GFR fällt schneller bei Kombination von Tenofovir mit PIs, verglichen mit NNRTIs (Goicoechea 2008, Winston 2008). Der Einsatz von Tenofovir in der Schwangerschaft scheint beim Neugeborenen keine renalen Schädigungen zu verursachen (Linde 2010, pers. Mitteilung).

Bei nierengesunden Patienten sollten im ersten Jahr unter Tenofovir monatlich, danach dreimonatlich Kreatinin, GFR (errechnet), Phosphat und Glucose im Serum und der Urinstix (Proteinurie, Glukosurie und Erythrozyturie) kontrolliert werden. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen werden häufiger kontrolliert. Dies gilt auch bei zusätzlichen nephrotoxischen Substanzen oder Medikamenten, die auch über den renalen Transporter hOAT1 ausgeschieden werden (Aminoglykoside, Amphotericin B, Famciclovir, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, IL-2). In diesen Fällen sind u.U. wöchentliche Kontrollen notwendig.

Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz

Tabelle 2: Dosierung von NRTIs und Maraviroc bei Niereninsuffizienz

Substanz	Standarddosierung	CrCl (ml/min)	Dosierung
AZT (Retrovir®)	2 x 250 mg	> 10 < 10	2 x 250 mg 300–400 mg
3TC (Epivir®)	1 x 300 mg oder 2 x 150 mg	> 50 30–49 < 30 < 5	Standarddosis 1 x 150 mg erste Dosis 150 mg (15 ml), dann 100 mg (10ml)/die 50 mg (5 ml) Initialdosis, dann weiter mit 25 ml (2,5 ml)/die
AZT+3TC (Combivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
ABC (Ziagen®)	2 x 300 mg	> 20 < 20	Standarddosis Vermeiden
AZT+3TC+ABC (Trizivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
D4T (Zerit®)	2 x 40 mg (> 60 kg) 2 x 30 mg (< 60 kg)	> 50 30–49 < 30	Standarddosis halbe Standarddosis viertel Standarddosis Einnahme nach HD, keine Zusatzdosierung nach HD
DDI (Videx®)	1 x 400 mg (> 60 kg) 1 x 250 mg (< 60 kg) mit TDF maximal 1 x 250 mg	> 60 30–59 10–29 < 10	Standarddosis halbe Standarddosis 1 x 150 bzw. 100 mg 1 x 100 bzw. 75 mg Keine Zusatzdosierung nach HD
TDF (Viread®)	1 x 245 mg	> 50 30–49 10–29 HD-Patienten	Standarddosis 245 mg alle 2 Tage 245 mg alle 72–96 h 245 mg alle 7 Tage nach HD bei 3 x 4 Stunden HD/ Woche
FTC (Emtriva®)	1 x 200 mg	> 50 30–49 15–29 < 15 (incl. HD)	Standarddosis 200 mg alle 2 Tage 200 mg alle 72 h 200 mg alle 96 h Bei 3 x 3 Std. HD/Woche
ABC+3TC (Kivexa®)	1 x 1 Tablette	> 50 < 50	Standarddosis Kontraindiziert
TDF+FTC=TVD (Truvada®)	1 x 1 Tablette	> 50 30–49 < 30 und HD	Standarddosis alle 24 Stunden 1 Tabl. alle 48 Stunden nicht empfohlen
TVD+EFV/RPV (Atripla®, Eviplera®)	1 x 1 Tablette	> 50 < 50	Standarddosis alle 24 Stunden Nicht empfohlen
MVC (Celsentri®)	2 x 300 mg	50–80 < 50–30 < 30	Reduktion der Standarddosis nur in Verbindung mit CYP 3A4-Hemmern: vgl. Fachinfo

Jeweils Tagesdosierungen, soweit nicht anders angegeben. HD = Hämodialyse

Es gelten die Fachinformationen. Da NNRTIs, PIs, aber auch Raltegravir und Maraviroc fast ausschließlich hepatisch eliminiert werden, ist eine Dosisanpassung nur für die NRTIs notwendig, es sei denn, es besteht gleichzeitig eine Leberinsuffizienz. Maraviroc ist bei eingeschränkter Nierenfunktion und Kombination mit einem CYP 3A4-Hemmer je nach Substanz und GFR unterschiedlich zu dosieren (Fachinfo). Bei Fixkombinationen ist immer die am stärksten kumulierende Substanz maßgeblich. Ab einer GFR < 50 ml sind sie deshalb nicht mehr einsetzbar.

Bei einer HCV-Therapie sollte bei niereninsuffizienten Patienten auf Ribavirin verzichtet werden (cave: Anämien), wenn die Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min/1,73 m² liegt. T-20 (Fuzeon®) kann bis zu einer endogenen Kreatinin-Clearance von 30 ml/min/1,73 m² ohne Dosisreduktion eingesetzt werden, bei stärkerer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Ols und Niereninsuffizienz

Pneumocystis-Pneumonie

Da Cotrimoxazol in hohen Dosen nephrotoxisch ist, muss der Einsatz sorgfältig abgewogen werden. Die systemische Gabe von Pentamidin ist zu vermeiden.

Tabelle 3: PCP-Behandlung bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Cotrimoxazol	160/800 mg 3 x 3 oder 4 x 2 (120 mg/kg Tagesdosis)	100 % alle 12 h	100 % alle 12–24 h	50 % alle 24 h	HD:+ halbe Dosis nach Dialyse CAPD: keine Anpassung CAVH: GFR 10–50 CVVHD: GFR <10
Dapson	100 mg alle 24 h	50–100 %	50 %	vermeiden	vermeiden
Atovaquon	750 mg alle 12 h	100 %**	100 %**	100 %**	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung* CAVH: (GFR <10)**
Pentamidin	4 mg/kg alle 24 h	100 %	100 % alle 24–36 h	100 % alle 48 h s. Text!!!	HD: (GFR <10)*** CAPD: (GFR <10)** CAVH: (GFR <10)**

*Dosisfindungsstudien liegen nicht vor, normale Dosierung empfohlen.

**Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10ml/min empfohlen.

HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

Zerebrale Toxoplasmose

Tabelle 4: Behandlung der zerebralen Toxoplasmose bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Pyrimethamin	50–75 mg alle 24 h	100 %	100 %	100 %	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung CAVH: keine Anpassung
Clindamycin	150–300 mg alle 6 h	100 %	100 %	100 %	HD: keine Anpassung CAPD: (GFR <10)* CAVH: (GFR <10)* CVVHD: GFR normal
Sulfadiazin	2 g alle 6 h	vermeiden	vermeiden	vermeiden	vermeiden

* Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10 ml/min empfohlen.
HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

CMV-, HSV-, VZV-Infektionen

Tabelle 5: Behandlung von CMV, HSV, VZV bei Niereninsuffizienz

Medikament	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Aciclovir	5–10 mg/kg alle 8 h	5 mg/kg alle 8–12 h	5 mg/kg alle 12–24 h	2,5 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 6,5 mg/kg alle 24 h CVVHD: 6,5–15 mg/kg alle 24 h
Ganciclovir	5 mg/kg alle 12 h	3 mg/kg alle 12 h bei GFR 25–50 ml	3 mg/kg alle 24 h bei GFR 10–25 ml	15 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 3,5 mg/kg alle 24h CVVHD: 2,5 mg/kg alle 24h
Valganciclovir	900 mg alle 12 h zur Induktionstherapie	GFR 40–59 ml/min: 450 mg alle 12 h (25–39: alle 24 h 10–24: alle 48 h)		unbekannt	unbekannt
Foscavir	90 mg/kg alle 12 h	50–100 %	10–50 %	vermeiden	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: 60 mg/kg alle 48–72h CAVH: GFR 10–50
Cidofovir	5 mg/kg alle 7 Tage	100 %	0,5–2 mg/kg alle 7 Tage	vermeiden	HD: GFR 10–50 CAPD: GFR 10–50 CAVH: vermeiden
Famciclovir	250 mg alle 8 h p.o.	alle 12 h	alle 48 h	50 % alle 48 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: ? CAVH: GFR 10–50

HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontin. Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

Literatur

- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz compared with zidovudine/ lamivudine and efavirenz in treatment naive patients: 144- week analysis. *J AIDS* 2008, 47: 74-78.
- Bruggemann LA et al. Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 1997, 100: 84- 92
- Choi A, Shlipak MG, Hunt P, et al. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *AIDS* 2009, 23: 2143-49.
- Cihlar T, Ho ES, et al. Human renal organic anion transporter (hOAT 1) and its role in nephrotoxicity of antiviral nucleoside analogs. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids* 2001;20: 641-648.
- Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther* 2007; 12: 267-272.
- Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV- infected patients. *Clin Infect Dis* 2010, 51: 496- 505
- Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV – infected patients. *Kidney Int* 2005; 67: 393-403.
- Day SL, Leake Date HA, Bannister A, Hankins M, Fisher M. Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J AIDS* 2005; 38: 301- 4.
- Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001; 358:1322-27
- Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ Jr, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney International* 2005; 67:393-403.
- Gallant JE, Parish MA, et al. Tenofovir and changes in renal function:reply to Gupta (letter). *Clin Infect Dis* 2005; 41:571
- Gallant JE, Winston J, DeJesus E, et al. The 3- year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue- containing regime in antiretroviral- naive patients. *AIDS* 2008, 22:2155- 2163.
- Gaspar G, Monereo A, García-Reyne A, de Guzmán M. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with Tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004, 18: 351-352.
- Goicoechea M, Liu S, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside transcriptase inhibitor- based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197:102-108.
- Gupta S, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1559-1585.
- Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with „lupus-like“ features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int* 2005; 67: 1381-90.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743-746.
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18: 1074- 76.
- Izzedine H, Launday-Vacher V, Deray J. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS* 2005, 19: 455-62.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743-746.
- Julg BD, Bogner JR, Crispin A, Goebel FD. Progression of renal impairment under therapy with tenofovir. *AIDS* 2005; 19:93-99.
- Kao WH, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end- stage- renal disease in African Americans. *Net Genet* 2008; 40: 1185- 1192
- Kinai E, Hanabusa H, et al. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19:2031-2041.
- Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008, 40:1175-1184.
- Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function; *Clin Infect Dis* 2004; 39: e119-e121
- Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604- 612
- Lucas, GM, Metha SH, Atta MG, et al. End stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of african-american hiv-infected and at risk- seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007, 2435-2443
- Malik A, Abraham P, Malik N. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment-case report and review of literature; *J Infect* 2005; 51: E61-65.
- Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:1119-27.
- Moreno S, Domingo P, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV -1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use. *J AIDS* 2006; 42: 385- 387
- Nelson M, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir DF for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21:1273-81.

- Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J AIDS* 2004; 35: 269-273.
- Ravasi G, Lauriola M, Tinelli C, et al. Comparison of Glomerular Filtration Rate Estimates vs. 24-h Creatinin Clearance in HIV- positive Patients. *HIV Medicine* 2009, 10: 219- 228
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16:1257-63.
- Soleiman AF. Pathophysiologie und Pathodiagnostik HIV assoziierter Nierenerkrankungen, *Nephro Script* 2011;14: 21 – 24.
- Szczecz LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61:195-202.
- Szczecz LA. Renal diseases associated with HIV infection: epidemiology, clinical course, and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:115-9.
- Szczecz LA. HIV-related renal disease and the utility of empiric therapy: not everyone needs to be biopsied. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 20–21.
- Szczecz LA. HIV–Management of renal Disease 2011 available in CCO: www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Management
- US Renal Data System, USRDS 2010 annual Data Report; atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, NIH (Oct., 26th 2010); available at <http://www.usrds.org>
- Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 352:783-784
- Winston J A, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-1984.
- Winston A, Amin J, Mallon P, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006;7:105-11.
- Winston J, Deray G, Hawkins T, et al. Kidney disease in patients with HIV Infection and AIDS. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1449-1457.
- Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006;20:561-5.
- Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, et al. Microalbuminur. is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J AIDS* 2010, 55:73-7.

27. Organtransplantation bei HIV-Infektion

CHRISTIAN HOFFMANN

Seit 2003 können HIV-positive Patienten nach den Richtlinien der Bundesärztekammer gemäß §16 Transplantationsgesetz „nach Prüfung aller Einzelumstände“ auf Wartelisten aufgenommen werden. Derzeit wird von etwa 30 Lebertransplantationen (überwiegend) in Bonn, Hamburg, Heidelberg und Essen ausgegangen (Anadol 2009). Es ist damit zu rechnen, dass allein durch die längere Überlebenszeit mehr HIV-Patienten transplantationsbedürftig werden als früher. Vor allem der Bedarf an Lebern wird steigen. Von den 40–60.000 HIV-Patienten in Deutschland sind etwa 15 % HCV-koinfiziert, und rund 10 % sind HBs-Antigen-Träger. In einigen Kohorten ist Leberversagen inzwischen eine häufigere Todesursache als AIDS.

Nierenerkrankungen wie HIV-assoziierte Nephropathien und Glomerulonephritiden spielen ebenfalls eine gewisse Rolle – auch bei Nieren ist mit einem steigenden Bedarf zu rechnen. Die früher schlechte Prognose dialysierter HIV-Patienten hat sich durch ART deutlich gebessert (Ahuja 2000, Trullas 2008); es werden mehr Patienten auf die Wartelisten gesetzt als früher.

Schlechtere Überlebensraten von HIV-Infizierten?

Ein Argument, das vereinzelt auch heute noch gegen die Organtransplantation bei HIV-Infizierten ins Feld geführt wird, sind vermeintlich schlechtere Überlebenschancen. Dies ist aus mindestens zwei Gründen nicht haltbar:

Erstens aus ethischen Erwägungen, weil auch eine theoretisch etwas schlechtere Überlebenschance kein (absoluter) Ablehnungsgrund sein darf – schon angesichts der vielen älteren Patienten oder auch Diabetiker, denen ja auch Organe transplantiert werden, obwohl ihre Prognose deutlich schlechter ist. Oder angesichts der vielen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die eine neue Leber bekommen, obwohl fast sicher ist, dass diese neu infiziert wird und viele Patienten dann an einer Transplantat-Zirrhose sterben (oder re-transplantiert werden müssen). Transplantateure erwarten von einem Patienten auf der Warteliste eine von der Lebererkrankung unabhängige Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren (PD Dr. J. Tepel, Klinikum Osnabrück, pers. Mitteilung). Welchem HIV-Patienten kann man diese Zeitspanne nicht zusprechen? Die Gesellschaft darf nicht mit zweierlei Maß messen und bestimmte Patientengruppen transplantieren und andere nicht (Halpern 2002).

Zweitens ist die Situation heute eine andere als früher. Die Erfahrungen in der „prä-HAART-Ära“ waren zweifellos schlecht: In einer Analyse aller Nierentransplantationen 1987–1997 in den USA waren 32 von 63.210 Patienten HIV-infiziert (Swanson 2002). Obwohl jünger, mit jüngeren Spendern und besserem HLA-Matching in die Transplantation gegangen, war das Drei-Jahres-Überleben reduziert. In einer multivariaten Analyse blieb HIV unabhängig assoziiert mit erhöhter Mortalität und reduziertem Transplantat-Überleben. Schlechte Erfahrungen wurden auch mit Lebertransplantationen gemacht (Bouscarat 1994), die überdies ungünstig den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussten (Eric 1991).

Wie sieht es heute aus? Bislang gibt es eine Reihe von Kohortenstudien mit meist guten Erfahrungen (Tabelle 1). Fälle mit einem Überleben von bis zu 13 Jahren nach Nierentransplantation (Roefs 2009) oder auch die erfolgreiche Simultantransplantation von Niere und Leber (Ballarin 2008, Di Benedetto 2011) sind beschrieben. Ausschlusskriterien für eine Transplantation sind in den meisten Ländern CD4-Zellzahlen unter 200/µl bei Nieren- bzw. unter 100/µl bei Lebertransplantation sowie eine nicht kontrollierte Viruslast (Trullas 2011). AIDS-Erkrankungen gelten, abgesehen von einer PML, meist nicht als Ausschlusskriterium.

Tabelle 1: Ausgewählte Studien zur Organtransplantation von HIV-infizierten Patienten

Quelle	N	Verlauf, wesentliche Beobachtung
Landin 2010 (weltweit)	254 N	1-J-Überleben 93 %, Organabstoßung 36 % (Metaanalyse von 12 Fallserien)
Stock 2010 (USA)	150 N	3-J-ÜLZ von Patient und Transplantat 88 % und 74 %, relativ hohe Abstoßungsraten
Locke 2009 (USA)	100 N	1-J-ÜLZ des Transplantats etwas schlechter als bei 36.492 negativen Kontrollen 2004-2006 (87.9 % vs 94.6 %, p=0.03)
Duclos 2008 (Frankreich)	35 L	2-J-ÜLZ 73 % bei HIV+HCV+ (versus 91 % bei HCV+). In multivariater Analyse war Überleben nur mit schlechtem MELD Score assoziiert (Leberinsuffizienz bei HIV weiter fortgeschritten)
Terrault 2012 (USA)	89 L	Prospektiv: 3-J-ÜLZ 60 % bei HIV+HCV+ (versus 79 % bei HCV+), Transplantat 3-J-ÜLZ 53 % (74%)
Mindikoglu 2008 (USA)	138 L	Retrospektive: 2-J-ÜLZ 70 % (versus 81 % bei HIV-negativen Patienten). Schlechtere Prognose nur bei HCV-Koinfektion
Miro 2012 (Spanien)	84 L	5-J-ÜLZ bei HIV+HCV+ (versus HCV+) 54 % (71 %).
Anadol 2009 (Deutschland)	26 L	17/26 nach 30 Monaten noch am Leben. 5/9 Todesfälle in den ersten drei Monaten. HCV-Reinfektion in allen Patienten, 8/9 HBV-Reinfektionen konnten vermieden werden (insgesamt 7 Zentren)

FU = Follow-up, Mo = Monate, N = Niere, L = Leber. ÜLZ = Überlebenszeit.

Reinfektion des Transplantats bei HBV und HCV

Ein Problem – nicht nur bei HIV-infizierten Patienten – ist die Reinfektion der transplantierten Organe, vor allem bei Hepatitis C und B. Bei Hepatitis C ist die Reinfektion unausweichlich, meist wird mit Interferon und Ribavirin behandelt. Die Heilungsraten sind relativ niedrig (Miro 2011). Durch neue Substanzen wie Boceprevir und Telaprevir könnte sich dies ändern. Dennoch: Eine HCV-Koinfektion bei HIV-infizierten Patienten bleibt nach Lebertransplantation ein unabhängiger Faktor für ein schlechteres Überleben (Mindikoglu 2008, Miro 2012, Terrault 2012). Risikofaktoren sind u.a. ein erhöhtes Alter, eine HCV-Infektion des Donors, ein schlechter MELD-Score vor Transplantation und ein niedriger Body-Mass-Index.

Bei HBV wird meist mit Immunglobulinen und 3TC behandelt. In der Regel kann so – anders als bei HCV – eine Reinfektion verhindert werden. Etwaige 3TC-Resistenzen können durch Nukleos(t)idanaloga wie Adefovir, Tenofovir, Telbivudin oder Entecavir meist suffizient behandelt werden (Tateo 2009, Coffin 2010).

Verschlechtern Immunsuppressiva die Immunlage?

Häufig werden die Gefahren einer immunsuppressiven Therapie betont. Die Befürchtungen richten sich besonders auf Herpesviren (CMV, EBV, HSV, HHV-8), da diese Erreger bzw. ihre Reaktivierungen sowohl HIV-Patienten als auch transplantierten Patienten gefährlich werden können (Fishman 2001). In den neueren Kohorten wurde dies bislang nicht bestätigt. In einer großen US-Kohorte gab es lediglich zwei schwere Infektionen (1 x CMV, 1 x Soor-Ösophagitis). Bei den meisten Patienten blieb die CD4-Zellzahl stabil. In der deutschen Untersuchung (Vogel 2004) entwickelte ein Patient ein Kaposi-Sarkom, das sich unter Reduktion der Immunsuppressiva

zurückbildete. Allerdings gibt es auch Berichte zu erhöhten Infektionsraten, vor allem bei HCV-Koinfektion. In einer solchen Serie aus Spanien entwickelten insgesamt 9/84 Patienten opportunistische Infektionen, in 7/84 war eine schwere Infektion die Todesursache (Moreno 2012). Risikofaktoren für letzteres waren AIDS in der Vorgeschichte, ein schlechter MELD-Score vor Transplantation und die Gabe von anderen Immunsuppressiva als Tacrolimus.

Laboruntersuchungen zeigen, dass Immunsuppressiva von HIV-infizierten Patienten gut toleriert werden. In einer plazebokontrollierten Studie mit niedrig-dosiertem Cyclosporin A (2 x 2 mg/kg CsA/die) an asymptomatischen HIV-Patienten zeigte sich kein negativer Einfluss auf CD4- und CD8-Zellen sowie antigenspezifische Immunantworten (Calabrese 2002). Auch bei neun nierentransplantierten HIV-Patienten wurde, abgesehen von einem passageren Abfall der naiven CD4-Zellen, kein wesentlicher Einfluss auf Aktivierungsmarker im Verlauf eines Jahres beobachtet (Roland 2003). Mycophenol (Cellcept®), das ebenfalls bei Patienten mit Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation eingesetzt wird, wird von HIV-Patienten ebenfalls gut vertragen.

Kommt es zu einer Abstoßungsreaktion, kann wie bei HIV-negativen Patienten auch Thymoglobulin versucht werden, um die Reaktion zu unterdrücken. Allerdings kommt es unter Thymoglobulin zu lang anhaltenden CD4-Zell-Abfällen, die in einer kleinen Studie zu vermehrten Infektionen führten (Carter 2006). Wahrscheinlich sind auch CTLs reduziert, was Reaktivierungen von EBV-Infektionen zur Folge haben könnte (Gasser 2009).

Immunsuppressiva und ART – cave Interaktionen?

Ein wichtiges, aber beherrschbares Problem sind die Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und antiretroviraler Therapie. Die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus werden über das Cytochrom-p450-Enzym CYP3A4 metabolisiert (Sheikh 1999), weshalb in Kombination mit ART, vor allem mit PIs, erhebliche Spiegeländerungen möglich sind. Man kann nur raten, engmaschig Spiegel sowohl der Immunsuppressiva als auch der antiretroviralen Substanzen zu bestimmen.

Tacrolimus: Bei Kombination mit Lopinavir/r waren die Tacrolimus-Spiegel um das 10–100-fache erhöht, was eine Reduktion teilweise um 99 % erforderte (Teicher 2007). Mit NNRTIs kann Tacrolimus dagegen wohl normal dosiert werden (Jain 2003, Teicher 2007).

Cyclosporin: muss bei Kombination mit Ritonavir ebenfalls reduziert werden (Vogel 2004). Bei Fosamprenavir war eine Reduktion um das 12-fache nötig, wenn es geboostert wurde, ohne Boosterung um das 3,5-fache (Guaraldi 2006). NNRTIs und Cyclosporin interagieren weniger, allerdings ist unter Efavirenz mitunter eine Dosiserhöhung von Cyclosporin erforderlich (Tseng 2002, Frassetto 2007). In einer Studie nahm die orale Bioverfügbarkeit von Cyclosporin über 24 Monate linear zu und führte so zu einer progressiven Dosisreduktion – vermutet wurde eine intestinale Interaktion (Frassetto 2003). Möglicherweise werden PIs selber, wenn mit Cyclosporin A oder Tacrolimus kombiniert, in ihren Spiegeln verändert (Frassetto 2003, Guaraldi 2005).

Rapamycin: hat noch eine begrenzte Datenlage, aber relevante Interaktionen mit PIs sind wahrscheinlich (Krown 2012).

Keine Probleme mit Interaktionen scheint es mit Raltegravir oder T-20 zu geben (Teicher 2009, Di Biaggio 2009, Tricot 2009, Cousins 2011, Miro 2011). Es sollte daher erwogen werden, Raltegravir-basierte und PI-freie Regime zu verwenden, wenn möglich.

Fazit: Jeder Patient muss individuell eingestellt werden. Ein Ab-, Um- oder Wiedereinstellen einer ART darf nur unter engmaschigen Spiegelkontrollen geschehen! Raltegravir-basierte Therapien sind unkomplizierter als PI-Therapien! Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist wichtig.

Andere Organe als Leber, Niere: Herz, Pankreas, Cornea

Im Juni 2003 sorgte ein Artikel im New England Journal of Medicine für Aufsehen (Calabrese 2003). Ungewöhnlich war die Autorenliste: als Letztautor fungierte Dr. Zackin, der mit einem Ärzteteam aus Cleveland/USA die erste erfolgreiche Herztransplantation der Welt bei einem AIDS-Patienten beschrieb, nämlich seine eigene. Zackins HIV-Infektion war seit 1992 bekannt, und im Rahmen eines massiven Immundefekts war es bei dem Havard-Forscher zu mehreren AIDS-Erkrankungen gekommen. Im Zuge einer Kaposi-Sarkom-Therapie mit Anthrazyklinen entwickelte sich eine schwere Herzinsuffizienz mit einer Auswurfraction von zuletzt nur noch 10 %. Zackin bedurfte ständiger Katecholamine, schließlich sogar einer intraortalen Ballonpumpe. Die HIV-Infektion war derweil unter Kontrolle, die CD4-Zellen lagen unter ART über 350/µl, die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Angesichts der iatrogenen Myokardschädigung entschloss man sich schließlich, den Patienten auf die Warteliste zu setzen, und im April 2001 folgte die Transplantation. Seitdem kam es zwar zu mehreren Abstoßungsepisoden, die jedoch durch eine kurzfristige Steigerung der Steroiddosis beherrschbar waren. Diverse weitere, erfolgreiche Herztransplantationen wurden inzwischen publik (Morgan 2003, Uriel 2009, Castel 2011). Auch über Corneatransplantationen (Vincenti 2002), Lungentransplantation (Bertani 2009) oder kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation gibt es Fallberichte (Toso 2003, Genzini 2010, Miro 2010, Grossi 2012).

Transplantation praktisch

Bewährt hat sich die direkte Kontaktaufnahme zu einem größeren Transplantationszentrum, das Erfahrung mit HIV-Patienten hat (z.B. Bonn, Essen, Hamburg, Heidelberg). Hauptaufgabe des HIV-Behandlers ist es, dafür zu sorgen, dass die Viruslast des Patienten unter der Nachweisgrenze ist und somit das Infektionsrisiko zu minimieren. Es gilt aber auch: feste Ansprechpartner suchen, nachhaken, informieren! Bisweilen sind Transplanteure über den letzten Stand der Fortschritte in der HIV-Therapie nicht im Bilde. Im Bedarfsfall ist die Deutsche Transplantationsgesellschaft behilflich, Kontakt über <http://www.d-t-g-online.de/>.

Literatur

- Anadol E, Berg C, Beckebaum S, et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency (HIV)-positive patients in Germany. Abstract PE 13.5/1, 12th EACS 2009, Cologne.
- Ballarin R, Di Benedetto F, Masetti M, et al. Combined liver-kidney transplantation in an HIV-HCV-coinfected patient with haemophilia. AIDS 2008, 22:2047-9.
- Bertani A, Grossi P, Vitulo P, et al. Successful lung transplantation in an HIV- and HBV-positive patient with cystic fibrosis. Am J Transplant 2009, 9:2190-6.
- Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with HIV type 1. Clin Infect Dis 1994, 19:854-9.
- Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. N Engl J Med 2003, 348:2323-8.
- Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:359-362.
- Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6: 753-60.
- Castel MA, Pérez-Villa F, Miró JM. Heart transplantation in HIV-infected patients: more cases in Europe. J Heart Lung Transplant 2011, 30:1418.

- Coffin CS, Stock PG, Dove LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant* 2010, 10:1268-75.
- Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS* 2011, 25:777-86.
- Cousins D, Topping K, Lee V, Sweeney J, Lawton M. Successful tacrolimus treatment following renal transplant in a HIV-infected patient with raltegravir previously treated with a protease inhibitor based regimen. *Drug Metabol Drug Interact* 2011, 26:139-41.
- Di Benedetto F, D'Amico G, De Ruvo N, et al. Combined liver-kidney transplantation in patients infected with human immunodeficiency virus. *Transpl Infect Dis* 2011, 13:501-6.
- Di Biagio A, Rosso R, Siccardi M, et al. Lack of interaction between raltegravir and cyclosporin in an HIV-infected liver transplant recipient. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:874-5.
- Duclos-Vallee JC, Fery C, Sebah M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008;47:407-17.
- Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991, 13:537-47.
- Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. *Transplant Proc* 2001, 33:1310-4.
- Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation* 2005, 80:13-7.
- Frassetto LA, Browne M, Cheng A, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2816-20.
- Fruhauf NR, Koditz R, Radecke K, et al. Organ transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients. Results of a survey in German transplantation centres. *Chirurg* 2004, 75:681-6.
- Gasser O, Bihl F, Sanghavi S, et al. Treatment-dependent loss of polyfunctional CD8+ T-cell responses in HIV-infected kidney transplant recipients is associated with herpesvirus reactivation. *Am J Transplant* 2009, 9:794-803.
- Genzini T, Noujaim HM, Mota LT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a human immunodeficiency virus-positive recipient: a case report. *Transplant Proc* 2010, 42:591-3.
- Grossi PA, Righi E, Gasperina DD, et al. Report of Four Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants in HIV-Positive Recipients With Favorable Outcomes. *Am J Transplant* 2012, 12:1039-1045.
- Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Pharmacokinetic interaction between Amprenavir/Ritonavir and Fosamprenavir on cyclosporine in two patients with human immunodeficiency virus infection undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1138-40.
- Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Role of therapeutic drug monitoring in a patient with HIV infection and end-stage liver disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2005, 37:2609-10.
- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002, 347:284-7.
- Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2003, 9:954-60.
- Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl*. 2002, 8:841-5.
- Krown SE, Roy D, Lee JY, et al. Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012, 59:447-54.
- Landin L, Rodriguez-Perez JC, Garcia-Bello MA, et al. Kidney transplants in HIV-positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:3106-15.
- Locke JE, Montgomery RA, Warren DS, Subramanian A, Segev DL. Renal transplant in HIV-positive patients: long-term outcomes and risk factors for graft loss. *Arch Surg* 2009, 144:83-6.
- Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2008;85:359-68.
- Miro J, Castells L, Valdivieso A, et al. Treatment with pegIFN + RBV of 67 HIV+ patients with recurrent HCV infection after liver transplantation: FIPSE OLT-HIV Cohort Study, 2002–2008. Abstract 964, 18th CROI 2011, Boston.
- Miro J, Manzardi C, Brunet M, et al. Combination of RAL + 3TC or FTC + ABV or TDF is safe, effective, and prevents pharmacokinetic interactions with immunosuppressive drugs in HIV-1-infected solid organ transplant recipients Abstract 664, 18th CROI 2011, Boston.
- Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-Coinfected Liver Transplant Recipients: A Prospective and Multicenter Cohort Study. *Am J Transplant* 2012 Apr 4. – [Epub ahead of print]
- Miro JM, Ricart MJ, Trullas JC, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in HIV-infected patients: a case report and literature review. *Transplant Proc* 2010, 42:3887-91
- Moreno A, Cervera C, Fortún J, et al. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. *Liver Transpl* 2012, 18:70-81.
- Morgan JA, Bisleri G, Mancini DM, Aberegg SK, Calabrese LH. Cardiac Transplantation in an HIV-1-Infected Patient. *N Engl J Med* 2003, 349: 1388-1389
- Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003, 9:239-47.
- Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV Transplantation 2001, 72:1684-8.

- Roefs A, van der Ende M, IJzermans J, Weimar W, van Gelder T. Long-term survival after kidney transplantation in an HIV-positive patient. *Clin Transplant* 2009, 23:278-81.
- Roland ME, Stock PG. Solid organ transplantation is a reality for patients with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; 3: 132-8.
- Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999, 68: 307-309.
- Spital A. Should all HIV-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1998, 65:1187-91.
- Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010, 363:2004-14.
- Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the US in the pre HAART era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis* 2002, 4:144-7.
- Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009, 23:1069-76.
- Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallée JC, et al. Enfuvirtide: a safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus-infected patients shortly after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009,15:1336-42.
- Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:941-52.
- Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Outcomes of liver transplantation in HCV-HIV coinfecting recipients. *Liver Transpl* 2012 Feb 12. [Epub ahead of print]
- Toso C, Berney T, Oberholzer J, et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. *Am J Transplant* 2003, 3:631-3.
- Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 2009, 9:1946-52.
- Trullàs JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24:1229-35.
- Trullas JC, Cofan F, Tuset M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int* 2011, 79:825-42.
- Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002,16:505-6.
- Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, et al. Heart transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28:667-9.
- Vincenti A, Meini M, Donati D, et al. Corneal transplantation in a patient with AIDS. Abstract A10163, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona
- Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004, 10:939-44.

28. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen

STEFAN ESSER

Allgemeiner Teil

Im Vergleich zur Normalbevölkerung entwickeln HIV-Infizierte häufiger Dermatosen (Rothengatter 2009). Haut- und Schleimhautbefunde sind sowohl bei der Erstdiagnose einer HIV-Infektion als auch bei der Ermittlung des klinischen Stadiums richtungsweisend. Etwa 10 % der HIV-Erstdiagnosen werden aufgrund von Veränderungen an Haut oder Schleimhäuten gestellt (Itin 2008). Die HIV Indicator Diseases across Europe Study (HIDES I, Sullivan 2011) zeigte bei Patienten mit Geschlechtskrankheiten (STDs) und bestimmten Hauterkrankungen eine hohe HIV Prävalenz. Diese lag bei STDs bei 4,06 (95% CI 2,78-5,71), bei Mononukleose-ähnlichem Krankheitsbild bei 3,85 (2,26-6,10), bei Herpes zoster bei 2,89 (1,07-6,21) und bei einem seborrhoischen Ekzem/Exanthem bei 2,06 (0,25-7,24). Bei HIV-Indikatorerkrankungen gelten HIV-Tests ab einer HIV-Prävalenz > 0,1 % als medizinisch indiziert und kosteneffektiv. Gerade Erkrankungen mit Haut- oder Schleimhautbeteiligung können durch eine einfache Inspektion ohne weitere Hilfsmittel diagnostiziert werden und sind deshalb für die in einigen Leitlinien bereits empfohlene „indicator condition guided HIV testing“ Strategie besonders geeignet. Betroffenen Patienten sollte deshalb eine HIV-Testung angeboten werden.

In Abhängigkeit von der Immundefizienz werden bei unbehandelten HIV-Patienten Erkrankungen beobachtet, die sich auch an Haut und Schleimhäuten manifestieren (Schöfer 1991). Das Spektrum der HIV-assoziierten Dermatosen hat sich seit Einführung der antiretroviralen Therapie erheblich verändert: Kaposi-Sarkome (Friedman-Kien 1981) und opportunistische Infektionen der Haut und Schleimhäute (z. B. exulzierende Herpes simplex-Infektionen, Candida-Infektionen) sind seltener geworden, während Arzneimittelnebenwirkungen und Unverträglichkeiten, Virus- und UV-assoziierte epitheliale Tumore sowie sexuell übertragbare Erkrankungen weiter zunehmen (Costner 1998, Kreuter 2002, Calista 2002). Vor allem bei fortgeschrittener Immunschwäche kann nach Einleitung einer ART ein Immunrekonstitutionssyndrom auftreten. Dabei können sich opportunistische Infektionen der Haut und Schleimhäute demaskieren, aber auch Dermatosen wie die atopische Dermatitis exazerbieren.

Haut und Schleimhäute sind eigenständige „Organe“ des Immunsystems. Die Immundefizienz erlaubt selbst harmlosen Saprophyten der Körperoberflächen und Follikelöffnungen die Penetration in tiefere Gewebeschichten. Bei HIV-Infizierten werden häufiger Wund- und Weichteilinfektionen, Pyodermien sowie ein Anstieg der klinisch relevanten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Infektionen beobachtet (Burkey 2008, Imaz 2010). Neben häufigen Dermatosen (z. B. orale Candidose, Herpes zoster, seborrhoisches Ekzem) werden bei Immundefizienz Erkrankungen diagnostiziert, die sonst selten sind (kutane Kryptokokkose, bazilläre Angiomatose, orale Haarleukoplakie, *Penicillium marneffei*-Infektionen).

Andere sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs) wie Herpes genitalis (Glynn 2009) und Syphilis begünstigen die Übertragung der HIV-Infektion. Oft besteht Unkenntnis über Infektionsrisiken und Übertragungswege klassischer STDs. Der sicherste Schutz gegen STDs bleibt der konsequente Kondom-Gebrauch (*Siehe STD Kapitel*).

Ein funktionsfähiges zelluläres Immunsystem schützt vor der Entwicklung vieler maligner Tumoren (Schöfer 1998). Je länger eine zelluläre Immunschwäche besteht, umso wahrscheinlicher entwickeln sich an Haut und Schleimhäuten vor allem epi-

theliale Tumoren (Basalzellkarzinome, kutane und mukokutane Plattenepithelkarzinome), aber auch maligne Melanome (Mitsuyasu 2008). Krebserkrankungen treten bei HIV-Patienten häufiger auch schon in jüngeren Lebensjahren auf (Mitsuyasu 2008). Onkogene Viren und Immundefizienz erhöhen das Risiko von Erreger-assoziierten Malignomen wie Kaposi-Sarkomen (HHV-8), Non-Hodgkin-Lymphomen (EBV, HHV-8) sowie Zervix- und Analkarzinomen (HPV-16 und -18) (Esser 1998). Trotz ART steigt die Häufigkeit HPV-assoziiierter Erkrankungen weiter an. Neben der bereits etablierten kolposkopischen Früherkennung von Zervixkarzinomen sind, aufgrund der wachsenden Inzidenz von Analkarzinomen, bei HIV-Infizierten auch regelmäßige proktologische Untersuchungen indiziert. Dies gilt besonders für MSM und HIV-Infizierte mit Condylomata acuminata (Kreuter 2003). Die Meidung von Risikofaktoren und Vorsorgeuntersuchungen beugen vor. Präkanzerosen der Haut und Schleimhäute sind gut zugänglich und sollten frühzeitig entfernt werden.

Dermatologische Untersuchung und Behandlung

Regelmäßige Inspektionen der gesamten Hautoberfläche, der Schleimhäute des Mundes, des Genitale und der Analregion sowie Palpationen der Lymphknoten sind einfach durchführbar. Bei HIV-Patienten können dabei selbst für den geübten Arzt diagnostische Probleme auftreten, da das klinische Bild vom „Lehrbuchbefund“ abweichen kann. Der Verlauf von Erkrankungen der Haut und Schleimhäute ist bei HIV-Infizierten häufiger schwerer, schneller und therapierefraktär (Ameen 2010); auch das Keimpektrum kann sich von HIV-negativen Patienten unterscheiden (Imaz 2010). Charakteristisch bei schwerer Immundefizienz ist das Nebeneinander mehrerer infektiöser Erkrankungen. Möglichst schon vor Behandlungsbeginn sollte deshalb ausreichend Untersuchungsmaterial gewonnen werden. Bei unklaren Befunden und ulzerierenden Dermatosen sollte stets eine Stanzbiopsie für die histologische Untersuchung entnommen werden.

Für das Versagen von Standardbehandlungen von Haut- und Schleimhauterkrankungen bei HIV-Patienten sind meist die fortgeschrittene Immundefizienz und Resistenzen ursächlich. In solchen Fällen muss unter Beachtung toxischer Nebenwirkungen höher und länger dosiert oder auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden (Osborne 2003). Interaktionen zum Beispiel mit Antimykotika aus der Azolgruppe oder aromatischen Retinoiden mit der ART sind zu beachten. Systemische immunsuppressive Therapien sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. UV-Behandlungen müssen im Verlauf kontrolliert werden, da unter der Bestrahlung potentiell virale Infektionen provoziert und maligne Tumoren induziert werden können (Popivanova 2010).

Diagnostik und Therapie können bei HIV-Infizierten das gesamte Repertoire einer infektiologisch orientierten Spezialklinik und die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachgruppen erfordern. Kurzbeschreibungen ausgewählter HIV-assoziiierter Dermatosen und Tumore finden sich im alphabetischen Anhang.

ART: Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute

Bei ART-assoziierten Nebenwirkungen sind Haut und Schleimhäute häufig betroffen. Bei Exanthemen ist es oft schwierig, Arzneimittelreaktionen vom Immunrekonstitutionssyndrom, einer Syphilis oder Virusexanthemen abzugrenzen (Beatty 2010). Auch die verursachende Substanz ist bei den meist multipel behandelten Patienten oft nicht sicher zu identifizieren. Substanzklassentypische Nebenwirkungen der NNRTIs sind Arzneimittellexantheme. Unter manchen NRTIs kann sich eher eine Lipoatrophie entwickeln, während unter bestimmten PIs Lipohypertrophien beob-

achtet werden (Carr 1998+2000). Bevor andere Medikamente gegeben oder operative Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung von Nebenwirkungen eingeleitet werden, sollte eine Umstellung der ART erwogen werden. Dabei sind Resistenzlage, Komorbiditäten und Interaktionen zu berücksichtigen.

Spezieller Teil

Arzneimittelreaktionen und Allergien

Das Risiko kutaner Arzneimittelreaktionen ist bei AIDS-Patienten ca. 9-fach (Hernandez-Salazar 2006), das Risiko schwerer Arzneimittelreaktionen über 500-fach größer als in der Allgemeinbevölkerung (Ward 2002). Bei 86 % der Patienten treten diese Reaktionen innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn auf (Rotunda 2003). Dabei stehen Exantheme (Pirmohamed 2001, Shibuyama 2006) im Vordergrund, die klinisch von makulös bis zur toxisch epidermalen Nekrolyse reichen können. Prinzipiell kommen alle Medikamente als Auslöser in Betracht (Esser 2007). Die Art des Exanthems lässt meist keine Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zu, eher der zeitliche Zusammenhang mit der erstmaligen Einnahme (Latenz im Mittel 9 ± 2 Tage). Besonders treten Arzneimittelexantheme bei NNRTIs (Van Leth 2005, Hartmann 2005) und bei Abacavir auf (Clay 2000), aber auch andere Medikamente wie Cotrimoxazol. Weder die prophylaktische systemische Gabe von Glukokortikoiden noch von Antihistaminika verhindern Arzneimittelreaktionen (Montaner 2003, Launay 2004).

Vor Abacavir-Gabe ist die pharmakogenetische HLA-B*57:01 Testung Standard. Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) unter Abacavir, die vor Testeinführung in ca. 5 % der Fälle auftraten, können heute bei positiv Getesteten durch strikte Meidung der Substanz weitgehend verhindert werden (Mallal 2008). Auch bei anderen Arzneimitteln werden pharmakogenetische Prädiktoren untersucht (Littera 2006, Wyen 2011).

Bei leichten oder mittelschweren Arzneimittelreaktionen kann die ART oft fortgeführt werden. Die Patienten werden engmaschig kontrolliert und erhalten bei Bedarf kurzzeitig Glukokortikosteroide lokal oder systemisch (bis 1 mg/kg Körpergewicht) sowie bei Juckreiz Antihistaminika. In vielen Fällen sind Arzneimittelreaktionen trotz Fortführung der Therapie rückläufig.

Schwere Arzneimittelexantheme werden oft von Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber und Magendarm-Beschwerden begleitet. An der Haut sichtbare Alarmzeichen hierfür sind großflächige Hautablösungen (TEN: Toxisch epidermale Nekrolyse), Blasenbildung (Vesikel, Bullae, SJS: Stevens-Johnson-Syndrom) und Einblutungen (Petechien, Purpura, Vaskulitis) ohne vorheriges Trauma, generalisierte Aussaat von sterilen Eiterbläschen und Pusteln (AGEP: Akute generalisierte exanthematische Pustulose), abgestorbene, verschorfte Hautflächen (Nekrosen), sowie plötzlich auftretende und wieder verschwindende Quaddeln und Flüssigkeitseinlagerungen im Gewebe (Ödeme). Auch die Beteiligung von Schleimhäuten (Auge, Mundhöhle, Schamregion) ist als gefährlich einzustufen. Eine Bluteosinophilie spricht für ein DRESS-Syndrom (=Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Bei solchen Symptomen sollte unmittelbar ein geeigneter Arzt aufgesucht werden. In besonders schweren Fällen müssen die Betroffenen stationär überwacht, systemisch behandelt und die HIV Therapie zum Teil oder vollständig vorübergehend oder einzelne Substanzen sogar dauerhaft abgesetzt werden.

Treten mit Exanthemen gleichzeitig Allgemeinsymptome auf, sind lebensbedrohliche, in Einzelfällen sogar letale Verläufe möglich. In schweren Fällen wie der toxi-

schen epidermalen Nekrolyse kann eine umgehende intensivmedizinische Versorgung notwendig werden. Nach schweren Reaktionen sollte die verantwortliche Substanz auf keinen Fall wieder eingesetzt werden. Beim Absetzen einer ART sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten zu berücksichtigen, da sich unter einer funktionellen Monotherapie rasch Resistenzen entwickeln können. Manche Patienten nehmen Medikamente, Drogen, pflanzliche Präparate, Spurenelemente, Multivitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel ein, oft auch ohne ihren Arzt darüber zu informieren. Viele Präparate der „Alternativmedizin“ haben ein relevantes Potential allergischer oder toxischer Reaktionen. So erhöht z.B. Johanniskraut die Lichtempfindlichkeit der Haut (Witkowski 2003).

Vor allem bei Patienten, die mit mehreren neuen Medikamenten gleichzeitig begonnen haben, bleibt häufig offen, welche Substanz der Auslöser war. In solchen Fällen stehen „allergologische“ Testmethoden zur Verfügung. Bei Typ-I Reaktionen z. B. gegen Penicillin können spezifische IgE-Antikörper im Blut nachgewiesen werden. Lymphozytentransformationstests sind bisher methodisch nicht ausgereift. Kutane Prick- und Scratch- sowie Intrakutantestungen evaluieren in erster Linie Typ-I Reaktionen vom Soforttyp. Epikutan- und Patchtestungen dienen der Bestätigung einer Typ IV-Reaktion und anderen Spättypreaktionen. Sie müssen über mehrere Tage abgelesen werden. Alle Hauttests auf native Medikamente sind nicht in der Lage, Reaktionen gegen evtl. Metaboliten nachzuweisen.

Sollten sämtliche Hauttests negativ verlaufen, kann eine abgestufte systemische Provokationstestung unter stationären Bedingungen (Reanimationsbereitschaft, strenge Indikationsstellung) endgültig klären, ob eine Arzneimittelreaktion gegen eine bestimmte Substanz vorlag (Shear 2008). Diese Tests können mit sämtlichen Medikamenten einschließlich der antiretroviralen Substanzen in allergologischen Abteilungen vorgenommen werden. Eine diagnostizierte Reaktion oder Allergie sollte in einen vom Patienten mitzuführenden Allergiepass eingetragen werden.

Spezielle dermatologische Nebenwirkungen einzelner Medikamente

Injection side reactions (ISR) unter Enfuviritid (T-20, Fuzeon®)

Fast alle T-20-Patienten entwickeln lokale, granulomatöse, eosinophil-histiozytäre Hypersensitivitätsreaktionen an den Einstichstellen. Typisch sind Hautrötung, Entzündung und Induration, zum Teil mit Juckreiz oder Schmerzen. ISR entstehen innerhalb von 3–40 Stunden nach Injektion und heilen meistens erst nach Tagen bis Monaten ab (Ball 2003). Vor allem bei reduziertem subkutanen Fettgewebe sind ISR belastend (Maggi 2004). Die Anleitung durch speziell geschultes Personal und Ausweichen auf ungewöhnliche Injektionsstellen, z. B. subscapular, können ISR mildern helfen (siehe Kapitel *Nebenwirkungen*). Bei Persistenz ist allerdings oft eine Umstellung der ART unvermeidbar.

Retinoidartige Nebenwirkungen unter Indinavir (Crixivan®)

Unter Indinavir treten häufig retinoidartige Nebenwirkungen an Haut, Schleimhäuten und Hautanhangsgebilden auf. Xerosis cutis und Cheilitis finden sich fast obligat. Abhängig vom Indinavir-Spiegel kommt es bei 12 % zum leichten, reversiblen, diffusen Effluvium, bei 1–2 % zum ausgeprägten Verlust der Kopf- und/oder Körperbehaarung. Unguis incarnatus sekundär mit Paronychien sowie Granulomata pyogenica vor allem an den großen Zehen (klinisches Bild der „eingewachsenen“ Zehennägel) sind typisch (4–9 %). Nach Absetzen wird häufig eine komplette Remission beobachtet (James 2001, Garcia-Silva 2002). Bei ausbleibender Ausheilung können operative Maßnahmen (Emmert oder Haneke-Plastik) notwendig werden.

Hyperbilirubinämie unter Atazanavir und Indinavir

Atazanavir und Indinavir hemmen die Aktivität der Uridin 5'-diphospho-Glucuro-syltransferase (UGT1A1) der Leber, was oft zu einer dem Morbus Meulengracht vergleichbaren Erhöhung des indirekten unkonjugierten Bilirubins führt. Ab einem Serum-Bilirubin von 2,0 mg/dl kann dies besonders an den Skleren sichtbar werden, obwohl meist keine toxischen Bilirubinspiegel erreicht werden (Zucker 2001, Smith 2006). Durch Interaktionen am UGT1A1 kann die gleichzeitige Einnahme von Ralte-gravir (Zhu 2010) die Hyperbilirubinämie verstärken.

Hyperpigmentierungen unter Zidovudin (AZT) oder Emtricitabin (FTC)

Selten wird unter AZT ein Laugier-Hunziker-Baran-Syndrom mit Melanonychia striata medicamentosa (streifige bräunliche Nagelpigmentierung) und endobukaler Schleimhautlentiginose (Pigmentierungen der Wangenschleimhaut, DD Melanom!) beobachtet (Greenberg 1990). Bei knapp 2 % der (dunkelhäutigen) Patienten treten unter FTC meist milde palmoplantare Hyperpigmentierungen auf (Nelson 2004). Demgegenüber stehen Fallberichte von HIV-Infizierten, die auch ohne ART Hyperpigmentierungen der Nägel, Haut und Schleimhäute entwickelten (Granel 1997).

Kurze Übersicht zu wichtigen HIV-assoziierten Dermatosen (alphabetisch) und ihrer Therapie

Akutes HIV-Exanthem: Siehe Kapitel *Akute HIV-Infektion*. Tritt bei ca. 40–90 % etwa 1–3 Wochen nach der Ansteckung auf (Kassutto 2004, Sued 2006). Meist makulöses, nicht oder wenig juckendes, gelegentlich auch mononukleose-, masern- oder röteln-artiges Exanthem mit palmoplantarer Rötung und Schuppung. Schleimhautbeteiligung mit oralen Aphten und genitalen Ulzera sind möglich (Porras-Luque 1998). Histologisch unspezifisches interstitielles und perivaskuläres Entzündungsinfiltrat im oberen und mittleren Korium (Barnadas 1997) DD: Infektiöse Mononukleose, Mediterranes Fleckfieber, Sekundärsyphilis, Morbus Behçet, Arzneimittellexanthem (Hecht 2002).

Analkarzinom: Siehe Kapitel *STD und Nicht-AIDS-definierende Malignome*.

Aphten, orale: Drei Formen nicht HSV/CMV bedingter Aphten: 1. Meist chronisch-rezidivierende habituelle Aphten, schmerzhaft, meist vereinzelt an mechanisch belasteten Stellen, 3 bis 10 mm groß, spontan abheilend. 2. Seltener, meist bei ausgeprägter Immundefizienz: multiple, große (> 1 cm) über Wochen persistierende aphthöse Ulzerationen. 3. Aphten bei akuter HIV-Erkrankung (oral, evtl. auch genital). Bipolare Aphten (oral und genital) sind ein diagnostisches Zeichen einer akuten HIV-Infektion (DD: Morbus Behçet). Symptomatische Therapie mit desinfizierenden Lösungen, steroidhaltigen Haftsalben, Lokalanästhetika. Bei großen Aphten Therapieversuch mit Colchicin (Fontes 2002) oder Thalidomid (Shetty 2007). ART erwägen, sonst symptomatische Behandlung (Kerr 2004).

Bazilläre Angiomatose: Siehe *AIDS-Kapitel*. Variantenreiche durch Bartonellen verursachte Erkrankung, bei der einzelne oder multiple, rote oder livide, vaskularisierte Knoten von weicher, gummiartiger bis fester Konsistenz mit glatter, aber auch exulzerierter oder verkrusteter Oberfläche (Barankin 2005) auftreten. Abheilung mit Hyperpigmentierung. Bei multiplen Papeln generalisierte, systematisierte oder zosterähnliche Verteilung. Oft sind Schleimhäute beteiligt (Plettenberg 2000). Rasche Befundbesserung unter antibiotischer Therapie mit Makroliden.

Candida-Infektionen: Siehe *AIDS-Kapitel*.

Condylomata acuminata, AIN: Siehe Kapitel *STD* und Kapitel *HIV und Gynäkologie*

Dermatophyosen (kutane Mykosen): Infektionen der Haut, der Haarwurzeln oder der Nägel mit Fadenpilzen (in Mittel- und Westeuropa vorwiegend Trichophyton-, Microsporium- und Epidermophyton-Arten), oder Schimmelpilzen (Surjushe 2007). Klinisch oberflächliche, randbetonte, schuppige Herde mit zentrifugaler Ausbreitung und zentraler Abheilungstendenz. Tiefe Infektionen mit massiver, abszedierender Gewebszerstörung (z. T. durch seltene Erreger) sind in Europa selten. Typischerweise sind die betroffenen Nägel verfärbt (weiß, gelb, grün oder schwärzlich), krümelig verdickt, Wachstumsstörungen (Onychodystrophie), evtl. auch Ablösung vom Nagelbett. Pilznachweis im KOH-Nativpräparat (am besten mit optischen Aufhellern) oder in der Calcofluor- bzw. Blankophor-Präparates für Fluoreszenzmikroskopie und kulturell (3 Wochen Anzucht auf Kimmig- oder Sabouraud-Glukose-Agar). Wichtige Differentialdiagnose: Nagelpsoriasis. Zur Therapie der oberflächlichen Hautmykosen reichen meist 2 x täglich topische Breitpektrumantimykotika (Azole, Ciclopirox). Tiefe Infektionen (Tinea profunda) erfordern eine systemische Therapie mit Terbinafin (250 mg/d), Fluconazol (50–100 mg/d) oder Itraconazol (100–400 mg/d) über 3–6 Wochen, evtl. länger (Millikan 2001). Interaktionen mit ART beachten! Nagelmykosen werden nach verschiedenen Schemata über mindestens 3–6 Monate behandelt (Johnson 2000). Leitlinie Onychomykosen: <http://www.derma.de/75.0.html>, Leitlinie Tinea der freien Haut: <http://www.derma.de/74.0.html>

Follikulitiden: Follikulär gebundene pustulöse, papulöse, seropapulöse oder urtikariell-papulöse Effloreszenzen, betont am oberen Rumpf und den proximalen Extremitäten. Als Ursachen kommen Staphylokokken, Malassezia furfur, Acinetobacter baumannii (Bachmeyer 2005), Demodex folliculorum, Krätzemilbe (Sarcoptes scabiei var. hominis), Arzneimittel oder eine atopische Dermatitis (Rudikoff 2002) in Frage (Budavari 2007). Therapie je nach Ursache mit staphylokokkenwirksamen Antibiotika, Antimykotika, DADPS, Isotretinoin, Ivermectin. Lokalthherapie mit topischem Tacrolimus (Toutous-Trellu 2005), niedrigdosierter UV-311nm Bestrahlung (Holmes 2001) und Absetzen auslösender Medikation. ART macht diese mit zellulärer Immundefizienz assoziierten Dermatosen seltener. ART-naive Patienten, insbesondere mit der eosinophilien Variante, profitieren von ART (Hayes 2004).

Herpes simplex: siehe *AIDS-Kapitel*.

Herpes zoster: siehe *AIDS-Kapitel*.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) an der Haut: In den ersten Tagen und Wochen nach ART-Beginn kann besonders bei schlechtem Immunstatus und hoher HI-Viruslast ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) auftreten. Latente subklinische Infektionen können sich demaskieren (French 2000): Das Auftreten opportunistischer Infektionen wie Herpes zoster, mukokutane Herpes-simplex-Infektionen, Mykobakteriosen, und Leishmaniosen, aber auch eosinophile Follikulitiden, Fremdkörpergranulome, kutane Sarkoidosen, akute Porphyrien und Exazerbationen präexistenter Dermatosen wie der atopischen Dermatitis sind beschrieben (Handa 2001, Hirsch 2004). Auch das Auftreten oder die Verschlechterung von Kaposi-Sarkomen (Bower 2005) sowie Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, Sweet- und Reitersyndrom werden beobachtet. Die Immunrekonstitution unter ART stellt überdies die Tuberkulintest-Reaktivität wieder her (Girardi 2002).

Kaposi Sarkom: siehe *AIDS-Kapitel*.

Lipodystrophie-Syndrom: siehe Kapitel *Lipodystrophie*.

Lymphogranuloma venereum: siehe Kapitel *STD*.

Maligne kutane Lymphome: Selten (Biggar 2001, Wilkins 2006). Kutane B-Zell-Lymphome können als rote bis livide Knoten mit Kaposi-Sarkomen verwechselt

werden. Jeder fragliche Fall „persistierender Hämatome“ oder asymptomatischer Papeln sollte histopathologisch geklärt werden. Die Diagnose der ebenfalls sehr seltenen kutanen T-Zell-Lymphome ist schwierig. Sie entwickeln sich typischerweise aus einem unspezifischen Ekzem- über ein Plaquestadium ins Tumorstadium (Mycosis fungoides). Die leukämische Form des kutanen T-Zell-Lymphoms (Sezary-Syndrom) zeigt sich meist als schwere Erythrodermie unter Beteiligung von *Palmae* und *Plantae*. Besteht eine starke Hyperpigmentierung und fehlen die histologischen Merkmale des kutanen T-Zell-Lymphoms, sollte ein sog. Pseudo-Sezary-Syndrom ausgeschlossen werden (Picard-Dahan 1996). Therapie: Im Ekzem- und Plaquestadium topische Steroide (z. B. Clobetasol), bei einzelnen Tumoren Radiatio oder photodynamische Therapie mit 5-Aminolaevulinsäure (Paech 2002). Bei großflächigem Befall, multiplen Tumoren oder Sezary-Syndrom kombinierte Therapie mit Retinoiden und Interferonen oder Chemotherapie. Leitlinien zu kutanen Lymphomen: <http://www.derma.de/85.0.html>.

Maligne melanozytäre (Melanome) und nicht melanozytäre (epitheliale) Hauttumoren (Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome): Auch Nicht-AIDS-definierende Malignome an Haut und Schleimhäuten sind bei HIV-Patienten häufiger. Die relativen Risiken in der amerikanischen HOPS-Kohorte gegenüber Patienten aus dem Illinois Cancer Registry lagen 1992–2002 für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich bei 10,0, für Analkarzinome bei 5,0 und für Melanome bei 4,1 (Patel 2008). Bei 4.144 US-amerikanischen HIV-infizierten Militärangehörigen wurden 1988–2003 insgesamt 133 Fälle primärer Neoplasien der Haut beobachtet. Überwiegend werden Basalzellkarzinome (32,3 %), kutane Plattenepithelkarzinome (12 %), Analkarzinome (7,5 %) und Melanome (6,8 %) beschrieben (Mitsuyasu 2008).

Mit gesteigerter Lebenserwartung steigt besonders bei älteren HIV-Patienten das Risiko, an malignen epithelialen Hauttumoren zu erkranken. Dies sind vor allem Basalzellkarzinome sowie aktinische Keratosen (in situ-Karzinome), aus denen sich kutane Plattenepithelkarzinome (Wilkins 2006) entwickeln können. Bevorzugt betroffen sind lichtexponierte Körperstellen (Gesicht, Scheitelregion, Nacken, Handrücken). Seltener werden maligne Melanome diagnostiziert. Doch auch für diese Tumoren ist das altersadaptierte Risiko für HIV-Infizierte 5-fach höher als in der restlichen Bevölkerung. Zur Langzeitbetreuung HIV-Infizierter gehören regelmäßige dermatologische Ganzkörper-Untersuchungen unter Zuhilfenahme der Auflichtmikroskopie (Burgi 2005). Präkanzeröse Vorstufen wie aktinische Keratosen, bowenoide Papulose, Morbus Bowen, zervikale, vaginale, penile und anale intraepitheliale Neoplasien sind ebenso wie klinisch auffällige Nävuszellnävi frühzeitig zu entfernen. Eine Reihe von Publikationen belegen, dass unter homosexuellen HIV-infizierten Männern anale Plattenepithelkarzinome und deren Vorstufen erheblich zunehmen (siehe Kapitel *Analkarzinom*).

Für die Manifestation UV-assoziiierter Tumoren im Rahmen der Immundefizienz ist der Hauttyp (Typ 1–6, hellhäutig-rotblond bis schwarz) entscheidend. Hinzu kommen regionale Faktoren wie Breitengrad des ständigen Aufenthaltsortes, Höhe über dem Meer, tägliche Sonnenscheindauer, aber auch individuelle Faktoren wie Zahl der Sonnenbrände vor allem in der Kindheit, genetische Disposition, Nikotinkonsum, Art der Kleidung und Tätigkeit.

Epitheliale Hauttumoren sollten komplett chirurgisch unter histopathologischer Kontrolle sämtlicher Tumorränder entfernt werden. Bei gesichert oberflächlichen Tumoren kommen auch Lokalmaßnahmen wie photodynamische Therapie, Röntgen-Weichstrahl-Therapie, topische Chemo- oder Immuntherapien (Interferone, Imiquimod, Diclofenac) in Frage (<http://leitlinien.net/> Leitlinien Nr.032/021 und Nr.032/022) (Lebwohl 2004).

Bei melanozytären Tumoren sind je nach Eindringtiefe allseitige Sicherheits-abstände von 0,5 bis 2 cm einzuhalten. Bei Hochrisiko-Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm und/oder regionale Lymphknotenmetastasen) kommen zusätzlich zur Lymphadenektomie Immuntherapien, bei inoperablen und metastasierten Tumoren Radiatio, systemische Chemo- und Chemoimmuntherapien oder experimentelle Therapien zur Anwendung (<http://leitlinien.net/Leitlinie Nr.032/024>).

Mollusca contagiosa („Dellwarze“): Benigne Virusdermatose durch Poxvirus mollusci. Vor allem Kinder mit Neurodermitis erkranken. Bei Erwachsenen meist STD. Extragenitale Mollusken bei Erwachsenen weisen auf eine Immundefizienz hin und gelten als Marker-Erkrankung einer fortgeschrittenen HIV-Infektion (CD4-Zellzahl meistens unter 100/µl). Neben der charakteristischen „Dellwarze“ mit zentralem, extrimierbarem, krümeligem Brei auch großknotige Konglomerate oder endophytisches Wachstum. In solchen Fällen sind Differentialdiagnosen zu beachten: Kutane Kryptokokkose, Penicillinose und Histoplasmose. Therapie: operative Abtragung mit der Kürette oder der Eihautpinzette; experimentell: Imiquimod Creme (Liota 2000), 5% KOH-Lösung (Infectodell® Lsg.) oder photodynamische Therapie mit 5-Aminolaevulinsäure.

Orale Haarleukoplakie (OHL): Siehe Kapitel *HIV und oral Medizin*. Asymptomatische, EBV-bedingte (Walling 2004), nicht abstreifbare, weiße, streifenförmige Hyperkeratose der seitlichen Zungenränder gelegentlich auch der Wangenschleimhaut (Leukoplakie). Die OHL ist pathognomonisch für die HIV-Infektion, unter ART meist komplette Rückbildung (Ramirez-Amador 2006). Wichtigste Differentialdiagnose: Leukoplakien anderer Ätiologie und Mundsoor. Eine spezifische Therapie ist meist nicht erforderlich; Aciclovir und Valaciclovir sind wirksam (Walling 2004), aber hohe Rezidivneigung. Auch Podophyllin 25 % (topisch 1x/Woche) war wirksam.

Papulöse Dermatosen: Diffuses Auftreten monomorpher, hautfarbener bis rötlicher Papeln (2–5 mm) oder die kombinierte Eruption von Papeln und Pusteln (sterile eosinophile Pustulose Ofuji): Oberer Rumpf, Extremitäten mit größeren Plaques, die zentral unter Hyperpigmentierung abheilen, am Rand papulopustulös). Heterogene Ätiologie (Ramos 2006): Autoimmunreaktion gegen Follikelantigene als eosinophile Follikulitis (Siehe Follikulitiden), Variante der atopischen Dermatitis vom pruriginösen Typ des Erwachsenenalters, Hypersensitivitätsreaktion auf Arzneimittel oder durch mikrobielle Erreger, Parasiten oder Saprophyten. Diagnostik: Medikamentenanamnese, histologische Spezialfärbungen (PAS u. a.), Milbensuche mit dem Dermatoskop (Milbengänge?). Therapie: erregerspezifische Behandlung bzw. Sanierung fokaler Infektionen. Sonst symptomatisch (Antihistaminika, Itraconazol (200 mg/d für zwei Wochen), Isotretinoin, Dapson, milde PUVA- oder UVB(311)-Bestrahlungen (am wirksamsten) bzw. 5%ige Permethrincreme oder topisch Tacrolimus (Ellis 2004).

Pityriasis versicolor: Eine der häufigsten superfiziellen Hautmykosen wird durch lipophile Hefen der Gattung *Malassezia* verursacht und durch Immundefizienz, starke Schweißneigung und feuchtwarmes Klima begünstigt. In talgdrüsenreichen Arealen imponieren abhängig von der UV-Exposition weiße bis dunkelbraune, z. T. erythematöse Maculae mit feiner, kleieartiger Schuppung, die zu landkartenartiger Konfluenz neigen. Auch nach erfolgreicher Therapie kann es bis zur „Repigmentierung“ Monate dauern. Der Nachweis erfolgt meist direkt durch Tesastreifen-Abrisspräparate oder durch die Entnahme von Schuppenmaterial aus dem Randbereich der Läsion, Erstellung eines Kali-Laugenpräparates (15% KOH) unter Anfärbung mit Methylen-Blau oder Parker-Tinte und anschließender Mikroskopie bei 400-facher Vergrößerung oder eines Calcofluor- bzw. Blankophor-Präparates für Fluoreszenzmikroskopie. Bei Wood-Licht-Untersuchungen (UV-Licht der Wellen-

länge von 365 nm) zeigt sich eine gelblich-grüne Fluoreszenz der betroffenen Hautareale. Das Anlegen einer Kultur ist meistens nicht erforderlich. Topisch wirksam sind Azole. Eine systemische Therapie ist bei häufigen Rezidiven indiziert. Interaktionen mit der ART sind zu beachten (Aly 1996).

Prurigo nodularis: Kutane Manifestation der HIV-Infektion (Liataud 1989). Chronisch persistierende, massiv juckende, meist exkorrierte Papeln und Knoten (0,5–3cm) vor allem an den Streckseiten der Extremitäten. Juck-Kratz-Zyklen mit läsionaler Proliferation von Hautnerven unterhalten die Erkrankung über Jahre. Starkes Kratzen vergrößert die Knoten. Hämorrhagische Krusten, dunkle Verfärbung, keratotische oder verruköse schmutziggraue Auflagerungen, Narben, Depigmentierungen nach Abheilung. Häufig psychiatrische Komorbidität und psychosoziale Störungen. Beziehungen zum Lichen simplex chronicus; Komplikation von Follikulitiden und anderen juckenden Dermatosen. Therapie: Topisch: Potente Kortikosteroide möglichst okklusiv, Polidocanol, Calcipotriol, Capsaicin; Phototherapie (UVB, UVA1) oder PUVA-Therapie. Behandlung von hartnäckigen Einzel-läsionen: Unterspritzung mit Triamzinolon-Kristallsuspension, Kryotherapie, Exzisionen, Dermabrasio, elektrokaustische oder laserchirurgische Abtragungen. Systemisch: Sedierende Antihistaminika (Cave: Interaktionen), Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva), Kortikosteroide, Retinoide. Gute Ergebnisse werden unter oraler Einnahme von Thalidomid bis zu 400 mg/Tag (Cave: Neurotoxizität, Teratogenität) erzielt (Matthews 1998). Psychosomatische Begleittherapie. Verbände zur Vermeidung mechanischer Irritationen.

Pruritus: Chronischer, oft quälender Juckreiz ist ein häufiges klinisches Symptom bei HIV-Infizierten. Ätiologische Abklärung und Therapie sind schwierig (Singh 2003). Neben infektiösen Ursachen (follikuläre und nicht follikuläre Infektionen durch Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten wie *Sarcoptes scabiei* und Filzläuse) können auch Trockenheit der Haut (Xerodermie, Exsikkationsekzeme), erythrosquamöse Dermatosen, systemische Erkrankungen wie Lymphome, Niereninsuffizienz, Hepatitiden und Hepatosen, vor allem aber auch Arzneimittelreaktionen Juckreiz verursachen. Die Diagnostik umfasst zunächst den Ausschluss von Haut- und Systemerkrankungen vor allem einer Skabies. Die Diagnose „idiopathischer, HIV-assoziiertes Juckreiz“ ist eine Ausschlussdiagnose. Einzelne Autoren vermuten einen direkten Zusammenhang mit der HI-Viruslast (Zancanoro 2006). Therapeutisch gibt es neben Antihistaminika (Cave Interaktionen) und (meist topischen) Glukokortikosteroiden verschiedene Phototherapien (UVA, PUVA, UVB-311nm) (Singh 2003).

Psoriasis vulgaris ist eine vererbte, chronische Autoimmunerkrankung (0,2–2,8 % der Bevölkerung), die durch Trigger wie physikalische Reize (u. a. Reibung, Mangel an UV-Licht), und endogene Faktoren (Infekte, Alkohol-Abusus, Medikamente wie z. B. Beta-Blocker oder „Stress“) provoziert wird. Die Psoriasis tritt erstmals oder als durch die HIV-Infektion getriggerte Exazerbation bei etwa 3 % der Infizierten auf. Je schwerer der Immundefekt, desto schwerer und therapierefraktärer verläuft die Psoriasis.

Klinisch kann sich die Psoriasis eruptiv-exanthematisch, chronisch stationär oder atypisch mit inversem Befallsmuster (Befall von Leisten, Achselhöhlen, Handtellern, Fußsohlen, Gesicht) als erythrosquamöse Plaques oder auch exsudativ, pustulös oder erythrodermisch manifestieren. Auch Befall der Kopfhaut und der Nägel (Tüpfel- oder Krümelnägel). Gelenkbeteiligung und pustulöse Formen.

Als erstes sollten auslösende Faktoren beseitigt und eine ART eingeleitet werden. Bei umschriebenem Befall reicht eine Lokalthherapie mit Dithranol, Calcipotriol, Talcitol (Daivonex®, Psorcutan®, Curatoderm®) oder einem topischen Retinoid

Tazarotene (Zorac®). Bei Lokalisationen am Kapillitium und an den Nägeln kann mit Kortikosteroiden kombiniert werden, bei intertriginösen Arealen mit Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Gisondi 2005). Bei generalisiertem oder exsudativem Befall muss systemisch behandelt werden, z. B. mit Acitretin = Neotigason 25–75 mg/d (von Zander 2005) oder Fumaraten mit einschleichender Dosierung, in schweren Fällen auch mit Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin oder Hydroxyurea (Kumar 2001). Alternativen: Photo- u. Photochemotherapie (UVB 311, UVB, PUVA: lokal oder systemisch) sind wirksam und haben kaum ungünstige Effekte auf die HIV-Infektion (Schoppelrey 1999). Über Interaktionen der Antipsoriasismedikation mit ART gibt es keine ausreichenden Daten (Schoppelrey 1999, Kumar 2001). Mit sogenannten „Biologicals“, die gezielt Faktoren der Entzündungskaskade (z. B. TNF-alpha) ausschalten, damit aber auch das allgemeine Infektionsrisiko erhöhen können, existieren für HIV-Infizierte wenig Erfahrungen. Etanercept erhöht die Viruslast nicht (Ting 2006, Sellam 2007).

Morbus Reiter bezeichnet die Trias: Urethritis (steriler gelblicher Ausfluß), Konjunktivitis (serös oder eitrig) und Arthritis (vor allem Knie-, Fuß- und Sakroiliakalgelenke; Schmerzen bis zur Immobilität). Genetische Disposition (HLA B27). Assoziation mit Chlamydien-Infektion. Die Inzidenz bei HIV-infizierten Männern liegt bei 6 gegenüber 0,6 % in der Allgemeinbevölkerung. Der Verlauf ist chronisch-rezidivierend. Hautsymptome: Erytheme mit sterilen Pusteln an Handflächen und Fußsohlen, später psoriasiforme Hautveränderungen, hyperkeratotische, schuppige, nässende Herde (= Keratoderma blenorrhagicum), Balanitis circinata (scheibenförmige, polyzyklische, erosive symptomlose Herde). Therapie: Bei Nachweis einer Chlamydien-Infektion: Doxycyclin (2x100mg/Tag über 7 Tage ggf. bis zu 3 Wochen) sonst symptomatisch mit Antirheumatika, ggf. kurzfristig hochdosiert Steroide. Acitretin (25 bis 75 mg/d) in Verbindung mit topischen fluoridierten Kortikosteroiden; alternativ Sulfasalazin. Remissionen wurden auch auf den chimären anti-TNF-alpha-Antikörper Infliximab beschrieben (Gaylis 2003, Neumann 2003).

Seborrhoische Dermatitis: Inzidenz bei unbehandelter HIV-Infektion zwischen 30 und 83 %, abhängig vom Immunstatus (Chatzikokkinou 2008). Dem lipophilen Hefepilz *Malassezia furfur* wird eine pathogenetische Relevanz zugesprochen, wobei eher der Subtyp als die Dichte der Besiedlung wichtig zu sein scheint. Die seborrhoische Dermatitis kann ein Marker für die Progression der HIV-Infektion sein und bessert sich häufig unter ART. Klinisch: Talgdrüsenfollikel-reiche Areale (Augenbrauen, Nasolabialfalten, Stirn, Kapillitium (hier oft Juckreiz), äußerer Gehörgang, vordere Schweißrinne, Genitale) fettig-gelbe fein bis groblamelläre Schuppung auf meist scharf begrenzten Erythemen. Behandlung mit topischen Antimykotika, wie z. B. Ketoconazol-Creme (Nizoral®-Creme) Ciclopirox (Batrafen® Creme) oder Terbinafin-Creme, alternativ Selendisulfid, Metronidazol, niedrig dosiertes Dithranol, oder Lithiumsuccinat- und zinksulfathaltige Creme (Efadermin®), oder auch Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Rigopoulos 2004). Diese können allerdings eine Rosazea-artige Gesichtsdermatose auslösen (Gorman 2005). Zur Behandlung des behaarten Kopfes sind antimykotische Shampoos oder Waschlösungen (z. B. Terzolin®, Ket®, Ciprocilox) geeignet. In schweren Fällen systemische Itraconazol-Therapie (1 x 100 mg Sempira®/d) oder Terbinafin (250 mg/d) (Gupta 2004, Kose 2005).

Skabies: Vor allem nachts extrem juckende Dermatoze. Prädispositionsstellen: Fingerzwischenräume, Handgelenke, Mamillen, vordere Axillarlinie, Nabel, Penischaft: Feine wenige Millimeter lange geschlängelte rote Linien (Skabiesgänge) neben einem generalisiertem Ekzem mit Kratzspuren (Kopf frei, Ausnahme: Scabies norvegica), v. a. Oberschenkelinnenseiten und Gesäßregion. Typisch sind zusätzlich ingui-

nal und genital (Penisschaft, Skrotum) rotbraune, juckende Knoten (= Skabiesgranulome), die auch nach erfolgreicher Therapie über Monate persistieren können. Diagnostisch schwierig: „gepflegte“ Skabies mit heftigem Pruritus, aber kaum auffindbaren Zeichen der Milben. Bei starkem Immundefekt Sonderform: Scabies crustosa (= Scabies norvegica): Marker-Erkrankung der HIV-Infektion. Über Monate Entwicklung großflächiger ekzematisierter Herde mit einer asbestartig schimmernden oder borkigen Schuppung und Kopfbeteiligung (Cave: Verwechslung mit Psoriasis). Diese Herde können symptomlos sein, sind aber hochinfektiös (bis zu 10000 Milben/g Hautschuppen). Hinweisend: Fälle normaler Skabies in der Umgebung des Patienten. Komplikationen: Sekundäre Impetigenisierung, postskabiöses Ekzem, Protozoenwahn. Diagnose: Dermatoskopischer Nachweis von Milben, Eiern oder Milbenkot (Skybala) aus Milbengang durch vorsichtiges Eröffnen mit einer Kanüle oder Lanzette auf einem Objektträger bei Lupenvergrößerung. Behandlung: Topisch: 5 % Permethrincreme (Infectoscab® [Tag 1 ggf. + 8]); weitere Alternativen sind Benzoylbenzoat, Pyrethrumextrakt oder Allethrin/Piperonylbutoxid. Ggf. Keratolyse sowie antiseptische- und antiektzematöse Behandlung. Bei Scabies crustosa Schuppenablösung mehrere Tage und dann mindestens 3–4 Tage antiskabiös lokal behandeln (Permethrin 5 % Creme; inklusive Kapillitium und unter den distalen Rändern der Fingernägel). Systemisch: Bei einem Hautbefall von mehr als 50 % oder mehreren Rezidiven: Kombination aus lokal keratolytischer/antiskabiöser Therapie sowie systemisch Ivermectin (2 Tbl. zu je 6 mg oder 200 µg/kg KG; in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen) (Alberici 2000). Da Ivermectin nicht ovozid wirkt: Wiederholung der Gabe nach 1–2 Wochen. Antipruriginöse Begleittherapie z. B. mit Antihistaminika (Desloratadin, Clemastin) zur Nacht (cave Interaktionen mit ART). Zusätzlich Wechsel von Bekleidung und Bettwäsche (Wäsche bei 90° Celsius waschen oder über 3–5 Tage in luftdicht verschlossenen Plastiksack); Sanierung der Umgebung; Untersuchung und Mitbehandlung von Kontaktpersonen. Nachbehandlung: Topische glukokortikoidhaltige Externa; Antiseptische Lokalbehandlung. Wichtig sind die hygienischen Maßnahmen und die zeitgleiche Behandlung aller Kontaktpersonen. Auch nach erfolgreicher Skabietherapie muss das Ekzem abhängig von der Klinik noch weiter z. B. mit lokalen Glukokortikoiden behandelt werden (Paasch 2001, Leitlinie der AG für Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/013-052.htm>).

Syphilis: siehe *Kapitel STD*.

Unguis incarnatus/Paronychien: Einwachsende Zehennägel können u. a. bei Diabetes mellitus, unter Indinavir, Betablockern oder Retinoiden und lokalen Druckschädigungen, aber auch spontan auftreten. Nach Austausch der o. g. Substanzen komplette Remission möglich (Colson 2001, Garcia-Silva 2002). Sonst erfolgt eine operative Korrektur (Emmert-Plastik, Modifikation nach Haneke), bei der Granulationsgewebes und laterale Nagelanteile entfernt werden.

Warzen: Humane Papillomviren (HPV) verursachen Verrucae vulgares, Verrucae plantares (Dornwarzen), Verrucae planae juveniles, Epidermodysplasia verruciformis, Condylomata acuminata (Feigwarzen), Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein), Bowenoide Papulose und Schleimhautpapillome (Morbus Heck), In-situ-Karzinome, Plattenepithelkarzinome. Inzwischen wurden über 100 Typen identifiziert, die nach ihrem onkogenen Potential in „low risk“ und „high risk“ unterteilt werden. HPV infiziert ausschließlich Epithelzellen der Haut und Schleimhäute meist über Mikroverletzungen. Ansteckung von Mensch zu Mensch, aber auch über Vektoren. Eine symptomatische HPV-Infektion führt nach einer unbestimmten Latenzzeit zu einer reaktiven, geschwulstähnlichen, verhornenden, meist hautfarbenen Epithelhyperplasie mit meist in der Auflichtmikroskopie erkennbaren schwar-

zen Stippchen (thrombosierte Gefäße bei Papillomatose). Infolge einer zellulären Immunreaktion mit bleibender Immunität gegen den jeweiligen Subtyp werden bei ca. 60 % spontane Remissionen beobachtet. Viruspersistenz gilt als Hauptursache für die allgemein hohen Rezidivraten nach therapeutischen Interventionen und kann bei high-risk HPV-Typen zur malignen Transformation führen. Neben weiteren disponierenden Faktoren (Atopie, UV-Licht-Exposition, Rauchen) trägt der Immunstatus entscheidend zum weiteren Verlauf bei. Bei HIV-Infizierten persistieren HPV-Infektionen häufiger, werden öfter symptomatisch, neigen zu Rezidiven und durch Autoinokulation zu großflächiger Aussaat, entwickeln sich schneller zu Karzinomen und erweisen sich als besonders therapierefraktär. Diesem therapeutischen Dilemma steht eine Fülle von Behandlungsmöglichkeiten gegenüber: Topisch können Patienten eine Keratolyse z. B. mit Salicylsäure-haltigen Externa oder zyto- bzw. virostatisch wirksame Substanzen wie Essig-Salpeter-Milchsäure, Podophyllin und 5-Fluorouracil oder Immunmodulatoren wie Interferone oder Imiquimod (Kreuter 2008) einsetzen. Als weitere wirksame Behandlung von Feigwarzen steht eine Lokalthherapie mit dem Trockenextrakt aus Grünteelblättern zur Verfügung. Operativ stehen neben Scherenschlag und Exzisionen, kryotherapeutische, laserchirurgische oder elektrokaustische Abtragungen zur Verfügung. Bei auffälligen klinischen Befunden sollte zuvor ein Malignom und invasives Wachstum histologisch ausgeschlossen sein. Unserer Erfahrung nach ist bei HIV-Patienten der wiederholte kombinierte Einsatz verschiedener Verfahren notwendig. Alle Therapien sind weniger erfolgreich als bei immunkompetenten Patienten. Manchmal hilft eine systemische Interferon-alpha Therapie, die von den Kassen nicht regelhaft übernommen wird. Gegen die häufigsten genitoanal low-risk Typen HPV-6/11 sowie gegen die high risk-Typen HPV-16/18 steht inzwischen eine effektive präventive Impfung zur Verfügung. Diese ist allerdings nach Infektion mit den genannten HPV-Typen wirkungslos und wird zur Zeit von den Krankenkassen nur für Mädchen und junge Frauen übernommen. Erste Impfstudien bei HIV-Infizierten zeigten bisher eine gute Tolerabilität, jedoch sind bisher noch keine Daten zur Effektivität veröffentlicht worden. Leider ist es noch nicht gelungen, eine wirksame therapeutische Vakzine für bereits HPV-Infizierte zu entwickeln.

Xerodermie/Trockene Haut: Häufiges Begleitsymptom einer Immundefizienz. Etwa ein Drittel aller HIV-Patienten klagt über zu trockene, juckende, schuppige Haut und Überempfindlichkeit auf exogene Reize. Es gibt Hinweise, dass die HIV-Infektion zu immunologischen Veränderungen und klinischen Symptomen führt, die der atopischen Dermatitis (Neurodermitis) ähneln. Indinavir fördert die Hauttrockenheit. Therapie mit hautpflegenden Emulsionen (milchsäure-, harnstoffhaltig), Dexpanthenol und Ölbädern. Bei stark entzündlichen Formen 3–5 Tage Kortikosteroidexterna (Klasse 3–4) (Garcia-Silva 2000, Rudikoff 2002).

Zervixkarzinom: siehe *HIV und Gynäkologie-Kapitel*.

Literatur

- Alberici F, Pagani L, Ratti G, Viale P. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies. *Br J Dermatol* 2000; 142:969-72.
- Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996, Suppl 2:S128-32. Review.
- Ameen M. Cutaneous markers of HIV infection and progression. *Curr HIV Res* 2010, 8:450-5.
- Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, Lemaître P, Blum L. *Acinetobacter baumannii* folliculitis in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 256-8.
- Ball RA, Kinchelov T; ISR Substudy Group. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:826-1.
- Barnadas MA, Alegre M, Baselga E, et al. Histopathological changes of primary HIV infection. Description of three cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 1997; 24:507-10

- Beatty GW. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2010; 28:393-407.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765-70.
- Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ; Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J AIDS* 2001; 26:371-6.
- Bourezane Y, Salard D, Hoen B et al. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1321-2.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi s sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8.
- Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. *Int J Dermatol* 2007;46:706-10.
- Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104: 1505-11.
- Burkey MD, Wilson LE, Moore RD, Lucas GM, Francis J, Gebo KA. The incidence of and the risk factors for MRSA bacteraemia in an HIV-infected cohort in the HAART era. *HIV Med* 2008, 9:858-62.
- Calista D, Morri M, Stagno A, Boschini A. Changing morbidity of cutaneous diseases in patients with HIV after the introduction of highly active antiretroviral therapy including a protease inhibitor. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:59-62.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: 25-32.
- Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58.
- Chapman TM, Plosker GL, Pery CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64:2101-24.
- Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, Luzzati R, Trevisan G. Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008,16:226-30.
- Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther* 2002; 24:1502-14.
- Colson AE, Sax PE, Keller MJ, et al. Paronychia in association with indinavir treatment. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 140-3.
- Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998; 134:1290-92.
- Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case control study. *AIDS* 2008, 22:193-201.
- Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:189-97.
- Esser S, Reimann G, Brockmeyer NH, HIV-assozierte Tumoren. *MMW* 1998, 1: 687-693.
- Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemmond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:745-54.
- Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1365-9.
- Frean J, Arndt S, Spencer D. High rate of Bartonella henselae infection in HIV-positive outpatients in Johannesburg, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:549-50.
- French MA, Lenzo N, John M. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1: 107-115.
- Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:468-71.
- Garcia-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS* 2000; 14:1289-1291.
- Garcia-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, Fonseca E. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. *Drug Saf* 2002; 25:993-1003.
- Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-11.
- Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1976-9.
- Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009;124:1251-7.
- Glynn JR, Biraro S, Weiss HA. Herpes simplex virus type 2: a key role in HIV incidence. *AIDS* 2009, 23:1595-8.
- Gorman CR, White SW. Rosaceiform dermatitis as a complication of treatment of facial seborrheic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1168.
- Gottlieb MS, Schroff R, Shanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman DO. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-1431.
- Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 327-330.
- Granel F, Truchetet F, Grandidier M. Diffuse pigmentation (nail, mouth and skin) associated with HIV infection. *Ann Dermatol Ven* 1997; 124: 460-462.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 785-98.

- Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:155-8.
- Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:430-2.
- Hartmann M, Brust J, Schuster D, et al. Rashes in HIV-infected patients undergoing therapy with nevirapine or efavirenz. *Hautarzt* 2005; 56:847-53.
- Hayes BB, Hille RC, Goldberg LJ. Eosinophilic folliculitis in 2 HIV-positive women. *Arch Dermatol* 2004; 140: 463-5.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1119-29.
- Hernandez-Salazar A, Rosales SP, et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006; 37: 899-902.
- Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-66.
- Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active anti-retroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 673-6.
- Imaz A, Pujol M, Barragán P, Domínguez MA, Tiraboschi JM, Podzamczar D. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2010, 12:153-63.
- Itin PH, Battegay M. Mucocutaneous infections in immunosuppression. *Internist (Berl)*. 2008 Dec 21.
- James CW, McNelis KC, Cohen DM, Szabo S, Bincsik AK. Recurrent ingrown toenails secondary to indinavir/ritonavir combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 881-884.
- Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: Suppl
- Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4:669-80.
- Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrheic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 172-5.
- Kreuter A, Reimann G, Esser S, et al. Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection. *DMW* 2003, 128:1957-62.
- Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol* 2008, 128:2078-83.
- Kreuter A, Schugt I, Hartmann M et al. Dermatological diseases and signs of HIV infection. *Eur J Med Res* 2002;7:57-62.
- Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydroxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 530-4.
- Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, et al. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:475-6.
- Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38:66-72.
- Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 714-721.
- Liautaud B, Pape JW, DeHovitz JA, et al. Pruritic skin lesions. A common initial presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989, 125:629-32.
- Lim et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:414-7.
- Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:76-82.
- Littera R, Carcassi C, Masala A, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS* 2006; 20: 1621-6.
- Maggi P, Ladisa N, Cinori E, Altobella A, Pastore G, Filotico R. Cutaneous injection site reactions to long-term therapy with enfuvirtide. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 678-81.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.
- Matthews SN, Cockerell CJ. Prurigo nodularis in HIV-infected individuals. *Int J Dermatol* 1998, 37:401-9.
- Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. *Cutis* 2001; 68: Suppl: 6-14.
- Mitsuyasu RT. Non-AIDS-defining malignancies in HIV. *Top HIV Med* 2008, 16:117-21.
- Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 41-46.
- Mostaf F, Esser S, Knechten H. Kaposi Sarkom, In: Wolfram Dempke (Hrsg.): *Lehrbuch Hämato-Onkologie, Hämatologie – Onkologie – Hämostaseologie*; Verlag Hans Huber, Hofgrefe AG, Bern, 1. Auflage 2006, S. 395-401
- Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) for the treatment of HIV infection. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 504-510.
- Neumann S, Kreth F, Schubert S, et al. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1628-9.

- Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part I: infections. *Int J STD AIDS* 2003; 14:78-86.
- Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part II: neoplasms and inflammatory disorders. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 235-40
- Paasch U, Hausteil UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin. *Evaluation eines Behandlungskonzeptes. Hautarzt* 2001; 52:31-7.
- Paech V, Lorenzen T, Stoehr A, Plettenberg A. Remission of a cutaneous Mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitisation and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. *Eur J Med Res* 2002, 7:477-9.
- Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the HAART era among HIV-positive MSM. *AIDS* 2005, 19:1407-14.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008, 148:728-36.
- Patel R, Rompalo A. Managing patients with genital herpes and their sexual partners. *Infect Dis Clin North Am* 2005, 19: 427-38.
- Phillips A. Morbidity and mortality in the HAART Era. Abstract 8, 15th CROI 2008, Boston.
- Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M, et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123:307-3.
- Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008, 51:829-35; discussion 835-7.
- Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 311-316.
- Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients-an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000; 201:326-31.
- Popivanova NI, Chudomirova KN, Baltadzhiev IG, Abadjieva TI. HIV/AIDS-associated Kaposi's sarcoma with multiple skin-mucosal disseminations following ultraviolet (puva) photochemotherapy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2010, 52:56-61.
- Porras-Luque JI, Valks R, Casal EC, Fernandez-Herrera JM. Generalized exanthem with palmoplantar involvement and genital ulcerations. Acute primary HIV infection. *Arch Dermatol*. 1998,134:1279
- Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Calva JJ, et al. HIV-related oral lesions, demographic factors, clinical staging and anti-retroviral use. *Arch Med Res* 2006; 37: 646-54.
- Ramos H, Pagliari C, Takakura CF, Sotto MN, Duarte MI. Pruritic papular eruption associated with HIV-etio-pathogenesis evaluated by clinical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *J Dermatol* 2005; 32: 549-56.
- Rothengatter S, Sehr T, Gholam P, Durani H, Hartmann M. Skin diseases and sexually transmitted diseases in HIV-infected patients on HAART compared to a non-infected population – results of a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7:527-32.
- Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of hiv medications. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:1-9.
- Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:275-81.
- Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. *AIDS-Forschung (AIFO)* 1991; 6: 633-8.
- Schöfer H, Baur S. Dermatologische Manifestationen. In: *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Hrsg: L'age-Stehr J, Helm EB, Kap. III.5, S 1-48. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1999.
- Schöfer H, Brockmeyer N. Kaposi-Sarkom. In: *Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.) Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen*. E5 S. 241-254, 4. Aufl. 2005. bzw. <http://leitlinien.net/> (AWMF Leitlinienregister 032/025)
- Schöfer H, Brockmeyer NH, Hagedorn HJ et al. Syphilis – Leitlinie der DSTDG zur Diagnostik und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4:160-77. bzw. <http://leitlinien.net/> (AWMF Leitlinienregister 059/02).
- Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV- Patienten. *Hautarzt* 1999; 50: 643-648
- Sellam J, Bouvard B, Masson C, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:197-200.
- Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS* 2008, 22:999-1007.
- Shetty K. Current role of thalidomide in HIV-positive patients with recurrent aphthous ulcerations. *Gen Dent* 2007;55:537-42.
- Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305:1439-44.
- Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:177-88.
- Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 34-38.
- Sullivan A, J Reekie, J Lundgren et al. on behalf of the HIV Indicator Diseases Across Europe Study Group. HIV Indicator Diseases across Europe Study (HIDES I): Results from the pilot phase, and the HIV in Europe initiative. Abstract P88/5, 13th EACS 2011, Belgrad.
- Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in HIV and AIDS patients. *Int J Dermatol* 2006; 45: 689-92.
- Toutous-Trellu L, Abraham S, Pechere M, et al. Topical tacrolimus for effective treatment of eosinophilic folliculitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1203-8.

- Van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 0:
- Van Zander J, Orlov SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 129-38.
- Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005, 19:463-71.
- Walling DM, Etienne W, Ray AJ, Flaitz CM, Nichols CM. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis* 2004; 190: 387-95.
- Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:284-93.
- Warner L, Ghanem KG, Newman DR, Macaluso M, Sullivan PS, Erbelding EJ. Male circumcision and risk of HIV infection among heterosexual African American men attending Baltimore sexually transmitted disease clinics. *J Infect Dis* 2009, 199:59-65.
- Wilkins K, Turner R, Dolev JC, et al. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 189-206.
- Witkowski JA, Parish LC. Dermatologic manifestations of complementary therapy. *Skinmed*. 2003; 2:175-80.
- Wong GA, Shear NH. Adverse drug interactions and reactions in dermatology: current issues of clinical relevance. *Dermatol Clin* 2005; 23: 335-42.
- Wyen C, Esser S, Owen A et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2092-8.
- Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, et al. Cutaneous manifestations of HIV in the era of HAART: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 581-8.
- Zhu L, Butterson J, Persson A, et al. Pharmacokinetics and safety of twice-daily atazanavir 300 mg and raltegravir 400 mg in healthy individuals. *Antivir Ther* 2010, 15:1107-14.
- Zucker SD, Qin X, Rouster SD, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12671-12676.

29. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs)

STEFAN ESSER

Epidemiologie

Eine STD kommt selten allein. Alle STDs sind bei HIV-Infizierten häufiger. Jede STD begünstigt die Übertragung einer HIV-Infektion oder anderer venerologischer Erkrankungen. Die rechtzeitige konsequente Therapie von STDs reduziert die Transmission von HIV-Infektionen. Sexualpartner sollten bei STDs mit aufgeklärt, untersucht und, wenn nötig, behandelt werden.

Seit Ende der 90er Jahre steigt die Inzidenz der Syphilis in Europa und den USA wieder an. Die Zahl der männlichen Syphilispatienten hat sich auch in Deutschland vervielfacht. Bei ca. 45 % der neu diagnostizierten Syphilisinfektionen liegt gleichzeitig eine HIV-Infektion vor (RKI 2010). Jeder Syphilis-Patient sollte auf eine gleichzeitig erworbene oder bisher unentdeckte HIV-Infektion (unterschiedliche Inkubationszeiten!) untersucht werden. Umgekehrt ist bei jedem HIV-Patienten die Syphilis-Serologie regelmäßig zu kontrollieren (Reinfektionen/Reaktivierungen).

Das Lymphogranuloma venereum (LGV) galt bisher als epidemische STD vorwiegend in den Tropen und Subtropen. In den letzten Jahren werden auch in Europa regionale Epidemien besonders in Großstädten beschrieben (RKI 2005). Vor allem homosexuelle Männer (MSM) sind betroffen (über 90 % der LGV-Fälle, über 60 % der Syphilis-Fälle).

Im Verhältnis infizieren sich bzw. erkranken HIV-infizierte MSM in Deutschland häufiger an LGV (RKI 2004) und Syphilis als HIV-negative MSM. Da sich keine Hinweise auf gefährdendere sexuelle Risikoverhalten von HIV-infizierten gegenüber HIV-negativen MSM bei Befragungen ergeben haben, scheint das Transmissionsrisiko bei HIV-Infizierten für bestimmte Geschlechtskrankheiten höher zu sein.

Auch Infektionen, die bisher eher selten oder gar nicht sexuell übertragen und deshalb nicht zu den klassischen Geschlechtskrankheiten gezählt wurden, wie die Hepatitis C (Larson 2011, Obermeier 2011) oder Shigellen (RKI 2005, Aragón 2007, Daskalakis 2007) werden infolge besonderer Sexualpraktiken und Vulnerabilität regional gehäuft bei HIV-infizierten MSM in Großstädten gefunden.

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern gehören Infektionen mit Humanen Papillomviren (HPV) zu den am häufigsten sexuell übertragenen Erregern. Während diese bei Gesunden meist symptomlos ausheilen, persistieren sie häufig bei HIV-Infizierten und verursachen oft Condylomata acuminata. Im weiteren Verlauf der HPV-Infektion können sich Präkanzerosen, intraepitheliale Neoplasien, und invasive Karzinome entwickeln. Neben Zervixkarzinomen werden bei HIV-Infizierten zunehmend Analkarzinome und deren Vorstufen diagnostiziert. Im Folgenden werden die wichtigsten STDs ausführlicher besprochen. Sexuell übertragbare Erkrankungen wie Hepatitis B und C, aber auch Herpes simplex oder bakterielle Vaginosen werden an anderer Stelle in diesem Buch beschrieben.

Bei HIV-Infizierten nimmt die Inzidenz von Geschlechtskrankheiten weiter zu. Auch asymptomatische STDs werden bei Screening-Untersuchungen nicht selten entdeckt (Heiligenberg 2012). Sexuelles Risikoverhalten ist vor allem unter MSM in Großstädten trotz aller Aufklärungsbemühungen häufig (Dirks 2011, Mayer 2012). Die Präventionsarbeit gerade mit MSM in Deutschland sollte, angesichts der zunehmenden Verbreitung klassischer und neuer Geschlechtskrankheiten auch unter HIV-Infizierten, der Diskussion zur antiretroviralen Therapie als „Chemoprophylaxe“ gegen die HIV-Transmission und zum Kondomgebrauch, überdacht werden. Gerade

HIV-Infizierte sollten auf ihre sexuelle Gesundheit achten. Regelmäßige Screenings auf Geschlechtskrankheiten sind bei HIV-infizierten Patienten sinnvoll (RKI 2010, Esser 2011, Heiligenberg 2012, Mayer 2012). Umgekehrt sollte Patienten mit STDs ein HIV-Test angeboten werden.

Literatur

- Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007, 44:327-34.
- Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: Shigella, men who have sex with men, and HIV. Comment on *Clin Infect Dis* 2007, 44:327-34.
- Dirks H, Esser S, Potthoff A, et al. Kompetenznetz HIV/AIDS. Determinanten sexuellen Risikoverhaltens bei HIV-positiven MSM in spezialisierter ambulanter Behandlung. 5. DÖAK 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (PW 4)
- Esser S. Erkrankungen im Wechselspiel mit HIV STDs: Freund und Helfer von HIV (STDs, mit HPV und Einfluss auf Viruslast): 5. DÖAK (Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress) 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (INV 14)
- Esser S. HPV-Infektion: Von der Feigwarze bis zum Analkarzinom. 5. DÖAK (Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress) 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (K 27/28)
- Heiligenberg M, Rijnders B, Schim van der Loeff MF, et al. High prevalence of sexually transmitted infections in HIV-infected men during routine outpatient visits in the Netherlands. *Sex Transm Dis* 2012, 39:8-15.
- Larsen C, Chaix ML, et al. for the steering committee of the HEPAIG study. Gaining Greater Insight into HCV Emergence in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men: The HEPAIG Study. *PLoS One* 2011, 6:e29322.
- Mayer KH, Bush T, et al. Ongoing sexually transmitted disease acquisition and risk-taking behavior among US HIV-infected patients in primary care: implications for prevention interventions. *Sex Transm Dis*. 2012 Jan;39(1):1-7.
- Obermeier M, Ingiliz P, Weitner L, et al. Acute hepatitis C in persons infected with the human immunodeficiency virus (HIV): the „real-life setting“ proves the concept. *Eur J Med Res* 2011, 16:237-42.
- Robert Koch Institut. Syphilis in Deutschland im Jahr 2009. *Epid Bull* 13. Dezember 2010/ Nr.49 S487-91
- Robert Koch Institut. Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. *Epid Bull* 25. Februar 2005/ Nr.8 S60-63
- Robert Koch Institut. Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen Männern in Europa und Nordamerika – aktueller Stand. *Epid Bull* 25. Februar 2005/ Nr.8 S65-66
- Robert Koch Institut. Zum gehäuften Auftreten von Lymphogranuloma venereum im Jahr 2003. *Epid Bull* 18. Juni 2004/ Nr.25 S197-98

Syphilis (Lues)

Die Syphilis wird durch *Treponema pallidum* verursacht, einem Bakterium aus der Familie der Spirochaetaceae. Treponemen werden am häufigsten durch direkte sexuelle Kontakte übertragen und dringen dabei durch Mikroläsionen der Schleimhaut oder Haut ein. Selbst Küssen kann ansteckend sein! Bei einem einmaligen ungeschützten sexuellen Kontakt beträgt das Übertragungsrisiko zwischen 30 und 60 %. Hämatogene oder kongenitale Übertragungen sind in Deutschland selten.

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt meistens 14–24 Tage. Etwa 40–50 % der Infektionen verlaufen symptomlos oder heilen spontan aus. Bei persistierender Infektion entwickelt sich eine chronisch progrediente Systemerkrankung mit Befall verschiedener Organsysteme, die in zeitlicher Abfolge verschiedene Stadien durchläuft. Diese Stadien können jedoch auch übersprungen oder wiederholt werden. Während der klinisch symptomatischen Stadien der **Frühsyphilis** (Lues I und II) sowie im asymptomatischen frühen **Latenzstadium** (< 1–2 Jahre nach der Infektion) ist das Übertragungsrisiko einer Infektion am höchsten. Dies gilt insbesondere, wenn im Stadium I ein Primäraffekt vorliegt. In der späten Latenzphase (> 1–2 Jahre nach der Infektion) ist die Lues nur gering infektiös. Die klinisch symptomatischen **Spätstadien** (Lues III und IV: 2–50 Jahre post infectionem) gelten als nicht mehr infektiös.

Syphilis I (Primärsyphilis): 2–3 Wochen nach der Infektion tritt an der Inokulationsstelle der Primäraffekt mit *Ulcus durum* (Harter Schanker, Erosivschanker) auf. Dieses schmerzlose, derbe Geschwür mit infiltrierte Randsaum, aus dem sich ein klares treponemenreiches Reizsekret gewinnen lässt, wird begleitet von einer meist einseitigen, derben Lymphadenitis, dem so genannten *Bubo*. Unbehandelt heilt der Primärkomplex nach 4–6 Wochen spontan ab.

Syphilis II (Sekundärsyphilis): Nach 4 Wochen bis 6 Monaten treten in Intervallen variable Allgemeinsymptome auf, darunter Lymphknotenschwellungen und Symptome an verschiedenen Organen. Nicht selten weisen ansteigende Leberwerte auf eine *Lues II* hin. Auch eine okuläre Beteiligung als *Episcleritis* oder *Iritis* wird beobachtet. Die klinische Vielfalt der häufigen Syphilide an Haut und Schleimhäuten reicht von Exanthenen typischerweise mit palmoplantarer Beteiligung, *Roseolen*, über *Alopecia syphilitica*, *Plaques muqueuses*, *Angina specifica*, *Condylomata lata* genital und perianal, sowie Pigmentveränderungen (*Leucoderma specificum*) bis hin zur *Lues maligna*. Nächtliche Kopfschmerzen sprechen für eine frühsyphilitische *Meningitis cerebrospinalis*. HIV-Infizierte entwickeln öfter und rascher eine frühe *Neurosyphilis*, weshalb bei entsprechenden Symptomen oder unklarem Infektionszeitpunkt eine Liquorpunktion empfohlen wird.

Syphilis latens seropositiva: In den klinisch symptomlosen Latenzstadien bleibt die *Lues* serologisch nachweisbar und ein Rezidiv oder Fortschreiten möglich.

Syphilis III (Tertiärsyphilis): Jahre nach der Erstinfektion können so genannte Gummata auftreten, die als tuberöse oder granulomatöse Veränderungen mit der Tendenz zur Ulzeration und narbiger Abheilung jedes Organ befallen können. Gefürchtet sind granulomatöse Gefäßveränderungen, die zur *Mesaortitis luesica* mit Aneurysmenbildung und bei Hirngefäßbeteiligung zur *Lues cerebrospinalis* führen können.

Syphilis IV (Quartäre Syphilis): Bei unbehandelten Patienten kann nach langjährigem Verlauf eine späte *Neurosyphilis* auftreten. Mehrere Formen kommen vor. Bei der *Tabes dorsalis* imponieren einschließende Schmerzen, sensorische Ataxie, reflektorische Pupillenstarre (*Argyll-Robertson-Zeichen*) und Optikusatrophy. Bei der syphilitischen *Meningitis* bestehen Hirnnervenparesen, intrakranielle Drucksteigerung und weitere neurologische Symptome. Bei der progressiven Paralyse dominieren Symptome wie Kopfschmerzen, ausgeprägte Persönlichkeitsveränderungen, Sprachstörungen, Krämpfe, Demenz sowie apoplektische Insulte. Eine unbehandelte progressive Paralyse führt nach 4 bis 5 Jahren zum Tode.

Koninatale Syphilis: Die diaplazentare Übertragung erfolgt in der Regel im 4.–5. Schwangerschaftsmonat. Abhängig vom Luesstadium der Schwangeren kommt es entweder zu Abort bzw. Totgeburt oder zur *Lues connata* des Säuglings mit den beiden Verlaufsformen *Lues connata praecox* und *tarda*: Beim Säugling sind die wesentlichen Symptome der *Lues connata praecox* die *Rhinitis syphilitica* (*Coryza syphilitica*), interstitielle Hepatitis, *Encephalomeningitis* mit *Hydrocephalus communicans hypersecretorius*, sowie die *Parrot-Pseudoparalyse* (ulnare Epiphysenlösung durch eine *Osteochondritis syphilitica*). Die typischen Stigmata der *Lues connata tarda* (ab dem 3. Lebensjahr) sind: Sattelnase, Parrot-Furchen und *Hutchinson-Trias*: Tonnenzähne, *Keratitis parenchymatosa* und Innenohrschwerhörigkeit.

Bei HIV-Patienten zeigt die Syphilis häufiger ungewöhnliche Manifestationen und foudroyante Verläufe (Gregory 1990). Reaktivierungen sowie kürzere Latenzperioden zu den Spätstadien inkl. der *Neurosyphilis* kommen ebenso vor wie Symptome mehrerer Stadien nebeneinander. Bei 20 % der Syphilis/HIV-Koinfizierten konnte bereits während der Frühsyphilis eine *Neurosyphilis* diagnostiziert werden (Esser 2011). Eine Syphilis kann vorübergehend zu Anstiegen der HI-Viruslast und zur Verschlechterung des Immunstatus führen.

Diagnostik

Bei Verdacht auf einen Primäraffekt ist die Serologie meist noch negativ. Im Reizsekret aus dem Ulcus durum kann der Erreger direkt nachgewiesen werden. Bei der aufwendigen Dunkelfeldmikroskopie des Nativpräparates fallen silbern leuchtende, spiralförmige Treponemen durch ihre Rotations- und Knickbewegungen auf.

Als erste serologische Reaktion treten IgM-Antikörper auf (Suchtest und Lipoid-Antikörpernachweis noch negativ!). Nicht nur die oft unspezifische Klinik und der atypische Verlauf, sondern auch unzuverlässige Screening-Tests und atypische Luesserologien wie ein späterer IgM-Abfall, schwankende VDRL-Titer (Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test, Nachweis von Phospholipid-Antikörpern) erschweren bei HIV-Patienten die Diagnose.

Wegen möglicher Überlappung der Krankheitsstadien sollte jeder Patient mit serologischem Nachweis neurologisch beurteilt werden. Die Indikation zur Liquorpunktion ist großzügig zu stellen, da sie therapeutische Konsequenzen hat (siehe unten). Die Interpretation der Liquorbefunde bei HIV/Lues-Koinfizierten sollte auf der Basis von ITpA-Index (Intrathekal-produzierte Treponema-pallidum Antikörper: TPHA-Titer im Liquor: TPHA-Titer im Serum x IgG im Liquor: IgG im Serum), Parametern einer Schrankenstörung und dem Nachweis einer lymphomonozytären Pleozytose unter Berücksichtigung neurologischer Symptome durch Experten erfolgen.

Interpretation der Luesserologie bei HIV-Infizierten

Die Luesserologie basiert auf **treponemenspezifischen Suchtests**. Dies sind TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest), TPPA (Treponema-pallidum-Partikel Agglutinationstest) oder EIA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Im positiven Falle folgen treponemenspezifische **Bestätigungstests** wie IgM-ELISA, IgM- und IgG Westernblot oder 19-S-IgM-FTA-abs (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest). Bei einem reaktiven 19-S-IgM-FTA-Abs-Test bei unbehandelten Patienten oder eine erneute Reaktivität des Tests bei behandelten Patienten (Lues non satis curata) besteht immer Behandlungsbedarf.

Falsch-negative Testergebnisse können durch eine inadäquate Antikörperproduktion oder durch Unterdrückung der IgM-Produktion bei sehr hohen IgG-Spiegeln auftreten. Im Zweifel sollten daher zusätzlich spezifische Tests wie FTA-ABS veranlasst werden, wenngleich auch bei diesen falsch negative Ergebnisse vorkommen. Bei bestätigter Syphilisdiagnostik ist eine (quantitative) Ausgangsbestimmung der **nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter** (Lipoidantikörper, z. B. VDRL-Test oder KBR) erforderlich. Diese korrelieren mit der Erkrankungsaktivität der Syphilis. Extrem hohe VDRL-Antikörpertiter können über eine Störung des Antigen-Antikörper-Gitternetzwerkes als Prozonophänomen zu falsch negativen Testergebnissen führen (Smith 2004). Umgekehrt kann der VDRL-Test auch aufgrund der unspezifischen B-Zell-Aktivierung im Rahmen der HIV-Infektion falsch positiv ausfallen.

Je länger eine unbehandelte Syphilis bestanden hat, desto länger dauert es bis zur Normalisierung der serologischen Befunde nach Therapie. Bei HIV-Infizierten kann selbst nach erfolgreicher Syphilistherapie der IgM-Test noch über Jahre reaktiv bleiben. Ein Therapieerfolg wird während dieser Phase nur durch einen deutlichen Titerabfall der nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter (Reduktion des VDRL um mindestens zwei Titerstufen innerhalb von drei Monaten) angezeigt. Bei einem Wiederanstieg der zunächst abgefallenen Aktivitätsparameter besteht der Verdacht einer Re-Infektion oder einer Reaktivierung (siehe unten). Eine serologische Differenzierung zwischen Re-Infektion und Reaktivierung ist nicht möglich! Da die Aktivitätsparameter nicht treponemenspezifisch sind, verändern sich diese häufig

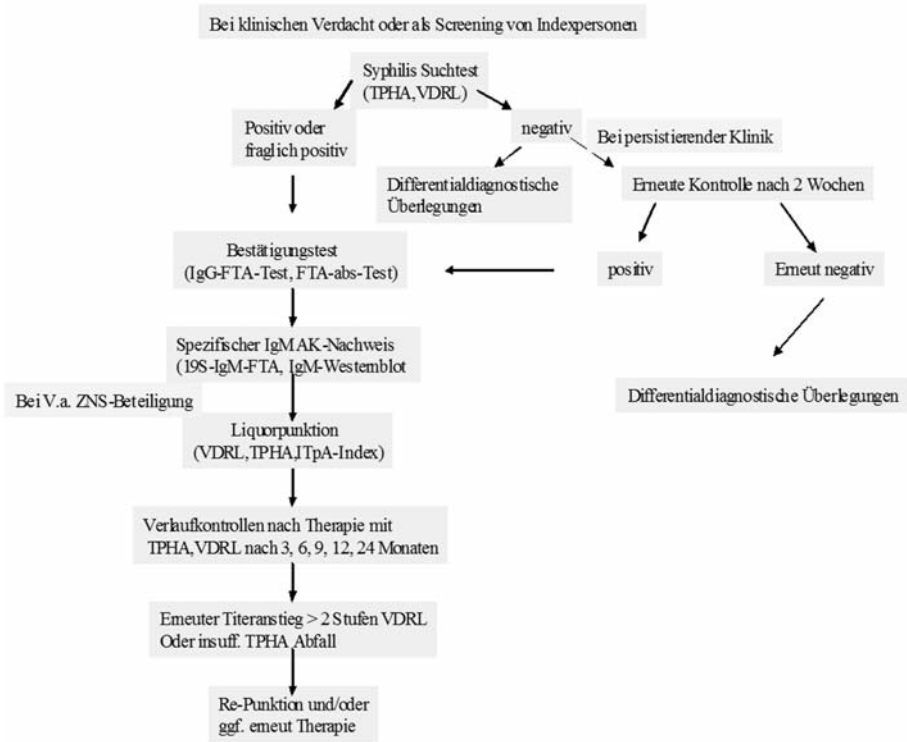


Abb.: Diagnostik-Algorithmus bei Verdacht auf eine Lues-Infektion

bei HIV-Infizierten oder zeigen einen atypischen Verlauf, vor allem bei zusätzlichen Infekten, intravenösem Drogengebrauch und Schwangerschaft (Geusau 2005). Fehlinterpretationen von Anstiegen der Aktivitätsparameter können überflüssige Syphilistherapien zur Folge haben. Bei wiederholten Syphilisreaktivierungen sollte eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer unbehandelten Neurosyphilis durchgeführt werden.

Therapie

Die Generationszeit von *Treponema pallidum* beträgt 30–33 Stunden. Deshalb sollte die Therapiedauer mit treponemiziden Spiegeln 10–11 Tage nicht unterschreiten. Die Therapie der Syphilis richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Die parenterale Gabe von Penicillin ist in allen Stadien die Therapie der Wahl. Resistenzen gegen Penicillin sind für *Treponema pallidum* bisher nicht bekannt.

Bei HIV-Infizierten ist in der Frühsyphilis derzeit Benzathinpenicillin 2,4 Mio. IE i.m. (z. B. je 1 Ampulle Pendysin® oder Tardocillin® zu je 1.2 Mio i.m. in jede Gesäßhälfte) in wöchentlichen Abständen über mindestens 2 Wochen (in der Spätsyphilis über mindestens 3 Wochen) die Therapie der Wahl. Bei unklarem Infektionszeitpunkt sollte die Lues stets wie eine Spätsyphilis behandelt werden.

Bei Penicillin-Unverträglichkeit werden Doxycyclin 2 x 100 mg per os, Erythromycin 2 g/Tag per os (Generika) für mindestens 2 Wochen, Azithromycin oder Ceftriaxon (i.m., i.v.) empfohlen. Diese Alternativen sind abgesehen vom Ceftriaxon vermutlich weniger zuverlässig als die intramuskuläre Gabe von Penicillin. Resistenzen von *Treponema pallidum* gegen Makrolide sind bereits aufgetreten.

Eine Neurosyphilis wird ebenso wie eine Lues mit okulärer Beteiligung üblicherweise mit 3 x 10 Mio. IE oder 6 x 5 Mio. IE Penicillin G intravenös über 21 Tage behandelt. Bei Penicillin-Unverträglichkeit kann eine Neurosyphilis auch mit Ceftriaxon 2 g (Rocephin®) einmal täglich intravenös für ca. 10–21 Tage behandelt werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Initialdosis von 4 g Ceftriaxon (Deutsche STD-Gesellschaft 2005).

Kreuzallergien (< 10 %) zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind möglich. Behandlungsalternativen sind Doxycyclin (z. B. Doxyhexal SF) 2 x 100 mg/täglich oder Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg/täglich für mindestens 3 Wochen. Bei Makroliden ist allerdings eine Resistenzentwicklung möglich (Lukhart 2004). Mitunter wird in spezialisierten Zentren trotz vermuteter Penicillin-Allergie ein kontrolliertes Penicillin-Hardening (Gewöhnung) unter stationären Bedingungen (Reanimationsbereitschaft) bis zur therapeutischen Volldosis durchgeführt.

Zu Beginn einer Syphilisbehandlung sollte – unabhängig vom Stadium – die Jarisch-Herxheimer-Reaktion von einer Penicillinallergie abgegrenzt werden. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion wird in Abhängigkeit vom Stadium der Lues bei knapp 20 % der Syphilis-Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden nach der ersten Antibiotikagabe beobachtet. Durch die Freisetzung pyrogener, vasoaktiver Endotoxine infolge des raschen Zerfalls von Bakterien können Exantheme und grippeartige Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen auftreten. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion kann durch eine einmalige Gabe von 1 mg/kg KG Prednisolon per os oder intravenös vor der ersten Antibiotika-Injektion verhindert oder zumindest in ihrer klinischen Ausprägung deutlich reduziert werden.

Der Therapieerfolg wird durch klinische und serologische Kontrollen 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsende überprüft. Er zeigt sich zunächst durch das Abheilen klinischer Symptome und einen deutlichen Titerabfall der nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter (Reduktion des VDRL mindestens zwei Titerstufen innerhalb von drei Monaten). Ein Wiederanstieg der zunächst abgefallenen Aktivitätsparameter kann eine behandlungsbedürftige Re-Infektion oder Reaktivierung bedeuten. Dies wird angenommen, wenn die serologischen Titer gegenüber dem Ausgangswert nach Therapieende um mehr als zwei Titerstufen ansteigen. Selbst bei HIV-Infizierten sollte nach erfolgter suffizienter Lues-Therapie spätestens nach zwei Jahren der IgM-Test nicht mehr reaktiv sein. Wenn der IgM-Test einmal nicht mehr reaktiv war, bedeutet eine erneute Reaktivität eine behandlungsbedürftige Re-Infektion oder Reaktivierung (s.o. Interpretation der Lues-Serologie).

Trotz Nachweis von Treponemenantikörpern besteht weder nach Ausheilung noch nach erfolgreicher Behandlung eine Immunität gegen die Syphilis, so dass eine erneute Ansteckung unmittelbar nach Absinken der Antibiotikaspiegel möglich ist.

Literatur

- Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000, 27:53-9.
- Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:511-29.
- CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/STD-Treatment-2010-RR5912.pdf>: 27-40
- Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M et al. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43: 409-32.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurosyphilis; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/030-101.htm>
- Deutsche STD-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie der Syphilis., Stand 01.07.2008. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002_S1_Diagnostik_und_Therapie_der_Syphilis_07-2008_06-2012_01.pdf
- Esser S, Riehemann A, Jablonka R et al. Diagnosis of Early Neurosyphilis (NSI) by Cerebrospinal Fluid (CSF) in HIV-infected Patients with Primary (LI) or Secondary (LII) Syphilis-Infection (SI). Abstract H1-1396, 51st ICAAC 2011, Chicago.

- Geusau A, Kittler H, Hein U, Dangl-Erlach E, Stingl G, Tschachler E. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *Int J STD AIDS* 2005, 16:722-6.
- Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. *J Am Acad Derm* 1990, 6:1061-67.
- Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004, 351:154-8.
- Marra CM, Boutin P, McArthur JC et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30:540-4.
- Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London, 2008. <http://www.bashh.org/documents/1316/1316.pdf>
- Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Uk national guidelines on the management of syphilis 2008. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14277>
- Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis* 2005, 32: S4-S10.
- Plettenberg A, Bahlmann W, Stoehr A, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. *DMW* 1991, 116: 968-72.
- Robert Koch Institut. Syphilis in Deutschland im Jahr 2009. *Epid Bull* 13.Dezember 2010/ Nr.49 S487-91
- Schöfer H. Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien – ein Vergleich. *Hautarzt* 2005, 56: 141-50.
- Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by HIV type1. *J Inf Dis* 2000, 181: 283-93.
- Smith G, Holman RP (2004) The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 97:379-382.

Gonorrhoe (Tripper)

Die Gonorrhoe wird durch das Bakterium *Neisseria gonorrhoeae* verursacht. Die weltweit verbreiteten Erreger zeigen regional ein unterschiedliches und wechselndes Resistenzverhalten. Die Gonorrhoe befällt typischerweise die Genitalschleimhäute und wird nahezu ausschließlich sexuell übertragen (Ausnahme Neugeborenenkonjunktivitis). Die Inkubationszeit liegt bei 2–10 Tagen.

Klinik

Bei Männern sind primäre Symptome einer Urethritis häufiger Harndrang, Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen in der Harnröhre. Charakteristisch ist der „Bonjour-Tropfen“, eine eitrig-sekretorische Entladung aus der Harnröhre nach mehreren Stunden Miktionskarenz, die sich leicht aus der Harnröhre austreichen lässt. Begleitend besteht häufig eine Balanitis. Unbehandelt kann eine Gonorrhoe zu einer Prostatitis führen. Symptome können Brennen am Ende der Miktion, Schmerzen im Dammbereich und eine Vergrößerung der Prostata sein. Eine weitere Komplikation ist die Epididymitis mit Schmerzen und Schwellung.

Bei Frauen verläuft die Gonorrhoe meist asymptomatisch, wenngleich auch hier Urethritiden auftreten können. Nur bei Mädchen vor der Pubertät ist eine vaginale Besiedlung möglich. Eine Beteiligung der Zervix und der Adnexen kann zu Komplikationen wie Peritonitis und „pelvic inflammatory disease“ führen.

Extragenital manifestiert sich die Gonorrhoe als Pharyngitis oder Proktitis. Gonokokken-Konjunktividen werden nur noch selten perinatal übertragen, weshalb heute in Deutschland auf die früher übliche Credé-Prophylaxe der Neugeborenen (ursprünglich 1%ige Silbernitratlösung; später Erythromycin-haltige Augentropfen oder Salben) verzichtet wird. Systemische Infektionen mit Allgemeinsymptomen, Fieber, Arthritiden und Endokarditiden bis hin zur Gonokokkensepsis sind selten (Rompalo 1987).

Diagnostik

Abstriche werden urethral, anal, pharyngeal und bei Frauen zusätzlich endozervikal entnommen. Vor dem Urethralabstrich sollte der Patient vier Stunden nicht uriniert haben. Die Diagnose wird durch den mikroskopischen Nachweis aus dem Abstrich von intrazellulären gramnegativen Diplokokken im Methylenblau- oder Grampräparat gestellt. Auf serologische Untersuchungen oder Immunfluoreszenzmikroskopie kann fast immer verzichtet werden. Die kulturelle Anzucht dient vor allem dem Nachweis von Resistenzen. Bei Prostituierten in Indonesien (Joeseff 1994) wurden *Neisseria gonorrhoeae* gefunden, die zu 89 % penicillinasebildend und zu 98 % auch resistent gegenüber Tetrazyklinen waren, aber auf Cephalosporine und Fluorochinolone gut ansprachen. Gleichzeitig wurden in den USA (CDC 1998) in bis zu 24 % ein vermindertes Ansprechen auf Chinolone nachgewiesen. In Deutschland fehlen bisher systematische Untersuchungen zur regionalen Verbreitung von Antibiotika-resistenten Gonokokken-Stämmen. Viele Behandler therapieren Patienten bei Verdacht und ohne kulturellen Erregernachweis. Die deutsche Studie untersuchte 65 Abstrichuntersuchungen von Patienten mit unkomplizierter Gonorrhoe aus der Region Heidelberg/Stuttgart im Zeitraum 2004/2005 (Enders 2006). Resistenzen bestanden in 21,5 % gegen Penicillin, in 29,2 % gegen Tetrazykline, in 47,7 % gegen Ciprofloxacin und in 7,7 % gegen Azithromycin. Alle Isolate waren gegen Ceftriaxon, Cefixim und Spectinomycin voll empfindlich. Letztere Substanz wurde wegen unzureichender Nachfrage vom Markt genommen. Vergleichbare Ergebnisse wurden in Berlin zwischen 1995–1997 (Wagner 2001) in 85 aservierten Gonokokkenisolaten ermittelt. International werden regional zunehmend auch Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation nachgewiesen (Bala 2010, Ison 2010, Chisholm 2011). Über Resistenzen gegen Ceftriaxone wurde neuerlich berichtet (Carnicer-Pont 2012). Auch gegen Makrolide wie Azithromycin sind Resistenzen bekannt (Chisholm 2009, Ison 2010).

Therapie

Die Therapie muss an die Resistenzlage der Region, in der die Infektion vermutlich übertragen (z. B. Urlaubsland) wurde, angepasst werden. In Deutschland sind bisher vor allem Resistenzen gegen Penicillin G, Tetrazykline und Fluorchinolone nachgewiesen worden. Die Häufigkeit Penicillinase-produzierender Gonokokkenstämme beträgt 3–6 %, dagegen in den USA 25 %, in Asien 30 % und in Afrika sogar bis zu 90 % (Reiseanamnese!).

Die einmalige i.m.-Gabe von 250 mg Ceftriaxon (Rocephin®) ist zur Zeit die bevorzugte Behandlungsoption (CDC 2004). Als alternative oder zusätzliche Therapie kann derzeit die Einmalgabe von 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) oder eine 7-tägige Einnahme von Doxycyclin 200 mg täglich empfohlen werden.

Aufgrund der Resistenzentwicklungen der letzten Jahre und den häufigen Gonokokken/Chlamydien-Koinfektionen empfiehlt sich zurzeit die gleichzeitige Behandlung mit Ceftriaxon und Azithromycin.

Literatur

- Bala M, Sood S. Cephalosporin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Glob Infect Dis* 2010, 2:284-90.
- Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jan 14
- CDC: Increases in Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Among Men Who Have Sex with Men -United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment, 2004. *MMWR* 2004 ; 53: 335-8 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5316a1.htm>
- Chisholm SA, Alexander S, et al.; on behalf of the GRASP Collaborative Group Emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* clone showing decreased susceptibility to cefixime in England and Wales. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug 16

- Chisholm SA, Neal TJ, Alawattage AB, et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:353-8.
- Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006, 25:318-22.
- Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis* 1994, 21:107-11.
- Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(14):p11
- Moodley P, Sturm AW. Ciprofloxacin-resistant gonorrhoea in South Africa. *Lancet* 2005, 366: 1159.
- Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. *Arch Intern Med* 1987, 147: 281-3.
- Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing treatment of antimicrobial-resistant *neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis* 2005, 11: 1265-73.
- Wagner J, Tebbe B, Hörnle R, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Berlin. *Hautarzt* 2000, 51:666-9.

Chlamydien, Lymphogranuloma venereum

Genitale Infektionen durch *Chlamydia trachomatis* sind etwa doppelt so häufig wie Gonokokkenerkrankungen. Es gibt mehrere Serotypen, die unterschiedliche Erkrankungen verursachen können. Die Serotypen D-K sind in Europa weit verbreitet und verursachen sexuell übertragbare urogenitale Infektionen sowie nach perinataler Übertragung auch Konjunktivitiden und Pneumonien. Die Serotypen L1, L2 und L3 sind Ursache des Lymphogranuloma venereum (LGV). Galt das LGV früher als eine Erkrankung der Tropen, so erlebt es seit einigen Jahren eine Renaissance in Europa und den USA (Gotz 2004, Krosigk 2004).

Klinik

Bei Männern präsentieren sich genitale Chlamydiosen durch die Serotypen D-K – wenn überhaupt symptomatisch – zumeist als Urethritiden. Ähnlich wie bei der Gonorrhoe können aber auch eine Epididymitis, Prostatitis oder Proktitis auftreten. Eine reaktive Arthritis im Rahmen des Reiter-Syndroms ist ebenfalls möglich.

Bei Frauen verursacht die Infektion in etwa 20 % Symptome und kann sich dann als Urethritis, Zervizitis, Salpingitis, Endometritis, Proktitis und Arthritis manifestieren. Bei der Zervizitis besteht meist eitriger Fluor. Mögliche Folgen einer Salpingitis sind Sterilität durch Tubenverschluss oder Extrauterin-Gravidität.

Beim Lymphogranuloma venereum entsteht am Ort der Infektion zunächst eine Primärläsion. Nach einigen Wochen entwickeln sich sehr schmerzhaft Schwellungen der regionären Lymphknoten (Bubo), die exulzieren können. Nach Abheilung entstehen Narben, die über eine Blockade der Lymphgefäße Abflussstörungen und Fisteln hervorrufen können. Gerade bei HIV-infizierten MSM treten hochgradig schmerzhaft und oft therapierefraktäre Proktitiden sowie peri- und intraanale Ulzerationen durch Infektionen mit den Serotypen L1-3 auf (RKI 2004 und 2005, Peerenboom 2006).

Diagnostik

Zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis* sind Amplifikationsverfahren (PCR) die beste Methode. Sie sind sensitiver und mindestens so spezifisch wie die früher verwendeten Zellkulturen (Morre 2005). Prozedere: Beim Abstrich mit trockenem Watteträger mit etwas Druck über einige Sekunden Epithelzellen gewinnen und anschließend den Watteträger im trockenen Röhrchen ins Labor (in den meisten Labors inzwischen Routine-Test) schicken. Routinemäßig werden die Proben nur auf die Serotypen D-K untersucht. Der Nachweis mittels PCR der Serotypen L1-3 erfolgt

bisher nur auf Anforderung und in Speziallaboren. Der positive Nachweis sämtlicher Chlamydien-Serotypen stellt eine Behandlungsindikation dar.

Ein Antigen-Nachweis durch ELISA oder direkten Immunfluoreszenztest ist ebenfalls möglich. Allerdings produzieren diese Tests trotz einer Sensitivität von mehr als 75 % und einer Spezifität von 97–99 % in einer Patientengruppe mit niedriger Chlamydien-Prävalenz eine hohe Zahl falsch positiver Ergebnisse.

Therapie

Behandelt wird mit Doxycyclin (z. B. Supracyclin®) 2 x 100 mg über 7–10 Tage. Als Alternative kommen Ofloxacin (z. B. Tarivid®) 2 x 200 mg oder Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg über 7 Tage in Frage. Auch eine Einmalgabe von 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) hat sich in unkomplizierten Fällen bewährt. Die Behandlung des Lymphogranuloma venereum erfordert eine deutlich längere Therapiedauer: Doxycyclin sollte mindestens über 3 Wochen gegeben werden.

Literatur

- CDC: Chlamydia – CDC Fact Sheet. <http://www.cdc.gov/std/Chlamydia/STDFact-Chlamydia.htm>
- European Guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001 ; 12: S30-3 <http://www.iusti.org/Guidelines.pdf>
- Gotz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RF, et al. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe. Ned Tijdschr Geneesk 2004, 148: 441-2.
- Jebbari H, Alexander S, Ward H, et al. Update on lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. Sex Transm Infect 2007, 83:324-6.
- Krosigk A, Meyer T, Jordan S, et al. Auffällige Zunahme des Lymphogranuloma venereum unter homosexuellen Männern in Hamburg. JDDG 2004, 8: 676-80.
- Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 1992, 327: 921-5.
- Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS, de Vries HJ, Coutinho RA, Pena AS. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. Emerg Infect Dis 2005, 11: 1311-2.
- Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WJ, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. Sex Transm Infect 2003, 79: 453-5.
- Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. Dermatol Clin 1998, 16: 747-56.
- Perenboom RM. Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. Drugs Today (Barc) 2006; 42: Suppl : 43-5.
- RKI: Infektionen durch Chlamydien – Stand des Wissens. Epid Bull 1997, 18: 121-2.
- Robert Koch Institut. Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen Männern in Europa und Nordamerika – aktueller Stand. Epid Bull 25.Februar 2005/ Nr.8 S65-66
- Robert Koch Institut. Zum gehäuften Auftreten von Lymphogranuloma venereum im Jahr 2003. Epid Bull 18.Juni 2004/ Nr.25 S197-98
- Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986, 255: 3374-7.

Ulcus molle (Weicher Schanker)

Das Ulcus molle wird durch eine Infektion mit *Hämophilus ducreyi* verursacht. Es ist in tropischen und subtropischen Gebieten endemisch. Offiziell wurden in den Jahren 1999–2004 in Deutschland jährlich weniger als 100 Fälle diagnostiziert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006). Die Zahl der nicht erkannten Erkrankungen ist vermutlich höher.

Klinik

In der Regel entstehen zwei bis sieben Tage nach der Infektion ein oder mehrere wie ausgefranst aussehende Ulzera an der Eintrittspforte, zumeist genital oder auch perianal. Die Ulzera sind nicht induriert („Weicher“ Schanker), verursachen aber charak-

teristischerweise starke Schmerzen. Bei etwa der Hälfte der Patienten sind regionäre Lymphknoten geschwollen, ähnlich wie beim Lymphogranuloma venereum meist einseitig und sehr schmerzhaft. Eine Balanitis bzw. Phimose oder eine Paraphimose sind seltener.

Diagnostik

Aufgrund der vielfältigen Symptomatik, die zum Teil an andere ulzerierende Genitalinfektionen wie Syphilis oder auch Herpes simplex-Infektionen erinnert, ist die klinische Diagnose schwierig. Gramfärbungen von Abstrichen können manchmal „Fischzugartige“ gramnegative Stäbchen zeigen. Einen verlässlicheren Hinweis bietet eitriges Punktat aus betroffenen inguinalen Lymphknoten. Zum Malignomausschluss werden Biopsien vom Ulkusrand entnommen.

Therapie

Azithromycin (Zithromax®) in einer Einzeldosis von 1000 mg gilt als Therapie der Wahl (Martin 1995). Alternative ist Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg über 4–7 Tage. Auch die dreitägige Gabe von Ciprofloxacin (z. B. Ciprobay®) 2 x 500 mg ist wirkungsvoll. Stark geschwollene und vom Aufbrechen bedrohte Lymphknoten sollten nicht gespalten, sondern zur Entlastung punktiert werden.

Literatur

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de/>

Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. *Rev Infect Dis* 1980, 2: 867-79.

King R, Choudhri SH, Nasio J, et al. Clinical and in situ cellular responses to *Haemophilus ducreyi* in the presence or absence of HIV infection. *Int J STD AIDS* 1998, 9: 531-6.

King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. *J Infect Dis* 1996, 174: 427-30.

Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 2003, 79: 68-71.

Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Inf Dis* 1995, 21: 409-14.

Ronald AR, Plummer FA. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. *Ann Intern Med* 1985, 102: 705-7.

Condylomata acuminata (Feigwarzen)

Humane Papillomaviren (HPV) infizieren ausschließlich Epithelzellen und gehören zu den am häufigsten sexuell übertragenen Virusinfektionen sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Die Inkubationszeit beträgt mindestens drei Wochen, kann aber häufig auch Monate bis Jahre dauern. Auch eine Übertragung durch Schmierinfektion oder durch kontaminierte Gegenstände ist möglich.

Neben Promiskuität und Rauchen sind Immundefizienz und andere genitoanale Erkrankungen wichtige Risikofaktoren für eine HPV-Infektion. Bei HIV-Patienten sind persistierende replizierende HPV-Infektionen häufiger. Die Prävalenz analer HPV-Infektionen lag in San Francisco 1992 bei 93 % der HIV-infizierten MSM. Von den HPV-Subtypen können über 20 zu genitoanalen Infektionen führen. Koinfektionen mit mehreren onkogenen „High-risk“ Subtypen sind bei HIV-Patienten keine Seltenheit. In den letzten Jahren wird trotz ART eine Zunahme HPV-bedingter Feigwarzen, aber auch intraepithelialer Neoplasien und Karzinome sowohl zervikal als auch anal beobachtet (www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm). Das Risiko eines Analkarzinoms ist für HIV-infizierte Männer mit einer Frequenz von 35/100.000 über 80 mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Chiao 2006,

Silverberg 2012). HIV-Infizierte mit Analkarzinomen haben meistens Condylomata acuminata in der Vorgeschichte (Hoffmann 2011). Eine angemessene Nachsorge und ein regelmäßiges Screening im Anschluss an die Behandlung der Feigwarzen hätte die Entwicklung eines Analkarzinoms möglicherweise verhindern können.

Klinik

Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch und werden nicht diagnostiziert. Auch bei symptomatischen Infektionen sind Spontanremissionen möglich. Die häufigste klinische Manifestation sexuell übertragbarer HPV-Infektionen sind genitoanale Warzen. Daneben werden auch Riesenkondylome und Karzinome beobachtet. Das Risiko persistierender und symptomatischer HPV-Infektionen ist für HIV-Infizierte 7-fach höher und korreliert invers mit der CD4-Zellzahl (Piketty 2003). Deshalb werden HIV-Patienten nach HPV-Infektionen öfter klinisch symptomatisch. Sie zeigen zudem häufiger einen chronischen Verlauf, Rezidive sowie eine maligne Entartung (bei high-risk HPV-Subtypen).

Condylomata acuminata werden meist durch die „Low-risk“-HPV-Subtypen HPV 6 oder HPV 11 hervorgerufen – Karzinome entwickeln sich nur selten. Feigwarzen sind somit keine obligate Vorstufe für genitoanale intraepitheliale Neoplasien und Karzinome, können jedoch klinisch oft nur schwer von diesen abgegrenzt werden. Neben den Prädilektionsstellen genital sowie peri- und intraanal können Feigwarzen auch enoral und in der Harnröhre vorkommen. Die meist asymptomatischen Kondylome beeinträchtigen mitunter das Sexualleben der Betroffenen und können zu hygienischen und psychischen Problemen führen. Selten sind Jucken, Brennen oder Blutungen, letztere meist aufgrund mechanischer Kräfte.

Diagnostik

Die Diagnose Feigwarzen kann meist klinisch gestellt werden. Eine Probebiopsie zum Ausschluss von Malignität ist vor Therapiebeginn zu empfehlen. Bei Therapieresistenz, Frührezidiven sowie raschem oder infiltrierendem Wachstum ist sie dringend indiziert. Darüber hinaus stehen zytologische Abstrichuntersuchungen als weitere Screeningmethode für Zervix- oder Analkarzinom und deren Vorstufen zur Verfügung. Während die Zytologieergebnisse der Zervixabstriche nach Papanicolaou eingeteilt werden, folgt dies bei Analabstrichen meist dem Bethesda System. Dieses unterscheidet zwischen normal, Inflammation und verschiedenen Atypien: Atypical squamous cells (ASC: -US (undetermined significance), -H (cannot exclude HSIL), atypical glandular cells (ACG), low-grade oder high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL oder HSIL). Sensitivität und Spezifität dieser Tests sind bisher noch nicht zufriedenstellend (Panther 2004, Jablonka 2011). Ein Review von analytologischen Untersuchungsreihen ergab eine Sensitivität für eine anale Dysplasie von 69–93 % und eine Spezifität für die Vorhersage von Biopsieergebnissen von 32–59 % (Chiao 2006). Jeder auffällige zytologische Befund sollte zeitnah eine Kolposkopie oder eine Protoskopie nach sich ziehen (Duerr 2006).

Die „High Resolution Anoscopy/Colposcopy“ als Goldstandard wird in spezialisierten Zentren angeboten und verbessert die Treffsicherheit bei der genitalen, peri- und intraanal Inspektion für notwendige Probebiopsien, besonders nach Applikation von Essigsäure (3-prozentig Schleimhäute, 5-prozentig Haut) und zusätzlicher Färbung mit Lugol'scher Lösung. Histologisch werden Condylomata acuminata, intraepitheliale Neoplasien nach Schweregrad I-III (IN) und invasiv wachsende Karzinome voneinander unterschieden. Vorab wird die antatomische Lokalisation angegeben. Somit entspricht ein AIN III einem analen Carcinoma in situ. Daneben

kann auch der HPV-Subtyp bestimmt werden, um zwischen High-risk/Low-risk-Typen zu unterscheiden. Dies ist derzeit in der Gynäkologie bei unklaren zytologischen Befunden hilfreich. Die Subtypenbestimmung ist sonst noch keine Routinediagnostik und spielt bei Therapieentscheidungen eine untergeordnete Rolle (Ledger 2000).

HIV-infizierte Männer, vor allem MSM mit Kondylom-Anamnese, sollten analog zu HIV-infizierten Frauen (Jamieson 2006) einmal jährlich proktologisch überwacht werden (Chiao 2006, Scott 2008, Wexler 2008, Esser 2011). Sorgfältige genitoanale Inspektionen und regelmäßige proktologische Untersuchungen unter Zurhilfenahme des High Resolution Anoscops/Colposcops mit zytologischen Abstrichen und rechtzeitiger gezielter Probeentnahme können fatalem Tumorwachstum vorbeugen und verstümmelnde Operationen (Rektumamputation, Anus praeter etc.) vermeiden (Kreuter 2003, Pindea 2008). Rektales Palpieren und äußerliche Inspektionen der Anogenitalregion sind als Vorsorge für HIV-Infizierte nicht ausreichend. Wenn ein Analkarzinom tastbar wird, ist es meist bereits schon weit fortgeschritten. Für welche Patienten wie oft kolposkopische und proktoskopische Untersuchungen zusätzlich zu den routinemäßig durchgeführten genitoanalen Palpationen und Inspektionen notwendig sind, wird derzeit evaluiert.

Therapie

Bisher gibt es keine zufriedenstellende Therapie der Kondylome. Rezidive sind auch nach adäquater Behandlung selbst bei immunkompetenten, HIV-negativen Patienten häufig (40–60 % nach gewebedestruktiven Therapieverfahren). Dennoch sollten Verzögerungen durch „watch and wait“ vermieden und frühzeitig alle klinisch auffälligen Befunde entfernt werden, selbst auf die Gefahr hin, immer wieder Eingriffe durchführen zu müssen. Die Therapie besteht in der möglichst vollständigen operativen Beseitigung unter histologischer Kontrolle der Dignität und Eindringtiefe. Neben chirurgischer Exzision, Scherenschlag, elektrokaustischer Abtragung können die Kondylome mittels Laserchirurgie, Infrarotkoagulation, Kaustika (Trichloressigsäure oder Podophyllotoxin) oder Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff (gute Initialheilungsrate – hohe Rezidivrate) entfernt werden.

In der Praxis versuchen viele Behandler anschließend durch eine adjuvante lokale Immuntherapie mit Imiquimod (Aldara® Creme) oder Interferon beta Gel die sonst hohe Rezidivrate zu reduzieren. Beide Substanzen sind teuer und die Lokaltherapie langwierig (mindestens 3 Monate). Imiquimod ist für die topische Behandlung von HPV-bedingten Läsionen zugelassen und kann auch als alleinige Therapie in erster Linie von flachen, wenig hyperkeratotischen Kondylomen erfolgreich eingesetzt werden (Kreuter 2008). Für lokale intraanale Behandlungen existieren Rezepturen für Imiquimod-haltige Tampons (Off label use, Magistralrezeptur). Ohne die chirurgische Intervention beträgt die Behandlungsdauer jedoch mehrere Wochen, oft belastet durch Compliance-mindernde Nebenwirkungen wie Inflammation, Jucken und Brennen. Für die dermale Lokaltherapie äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich ist auch eine pflanzliche 10 % Salbe, die gereinigtes Trockenextrakt aus Grünteelblättern (*Camellia sinensis*) enthält, als Arzneimittel zugelassen (Abramovits 2010). Kondylome können auch mit Interferonen systemisch therapiert werden (Cave! Oft keine Kostenübernahme durch die Krankenkassen: Niedrige Initialheilungsrate 31 % – aber Berichte über deutlich niedrigere Rezidivrate als destruktive Therapien). Während verschiedene Vakzine präventiv erfolgreich gegen Infektionen mit bestimmten HPV-Subtypen (HPV 6, 11, 16, 18) eingesetzt werden, stehen Fortschritte bei der Entwicklung einer effektiven therapeutischen Impfung gegen symptomatische HPV-Infektionen noch aus.

Literatur

- Abramovits W, Gupta AK. Veregen (sinecatechins ointment) 15%. *Skinmed* 2010, 8:46-9.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 223-33.
- Cusini M, Salmaso F, Zerboni R et al. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 2004; 15:17-20.
- Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *CID* 2006, 42:855-61.
- Esser S.. HPV-Infektion: Von der Feigwarze bis zum Analkarzinom. 5. DÖAK 2011, Hannover (K 27/28).
- Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997).
- Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE, et al. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. *Am J Med Sci* 2004; 328: 57-63.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Invasive anal cancer in HIV-infected patients – clinical characteristics and outcome. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.
- Jablonka R, Klötgen HW, Storim J, et al. Intraanal Cytology – A Sensitive Screening Tool for Anal Dysplasia in HIV-infected Patients? Abstract PS9/3, 13th EACS 2011, Belgrad.
- Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, HIV Epidemiology Research Study Group. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1023-8.
- Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. *Sex Transm Dis* 1995, 22: 119-26.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
- Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005; 18:19-27.
- Kreuter A, Reimann G, Esser S, et al. Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection. *DMW* 2003, 128:1957-62.
- Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol* 2008, 128:2078-83.
- Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 860-65.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre; 2000. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm>
- Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Col Rect* 2003; 46:1358-65.
- Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 153.
- No authors listed. Veregen: a botanical for treatment of genital warts. *Med Lett Drugs Ther* 2008, 50:15-6.
- Palefsky JM, Holly EA, Efrird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005, 19:1407-14.
- Panther LA, Wagner K, Proper J, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1490-2.
- Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008, 51:829-35; discussion 835-7.
- Scott H, Khoury J, Moore BA, Weissman S. Routine anal cytology screening for anal squamous intraepithelial lesions in an urban HIV Clinic. *Sex Transm Dis* 2008, 35:197-202.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al; the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012 pub ahead of print.
- Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000, 76:162-8.
- Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:73-81.

Shigellen

Shigellen sind weltweit verbreitete, gramnegative Bakterien aus der Familie der Enterobakterien, die nach biochemischen Merkmalen und spezifischen Antigenen in unterschiedlich pathogene Serogruppen (A-D) und Serovare unterteilt werden (Gruppe A: *S. dysenteriae*, B: *S. flexneri*, C: *S. boydii*, D: *S. sonnei*). Die Erreger der Shigellose (Shigellenruhr und -dysenterie) besitzen ein Endotoxin, das an der

Entzündung der Darmschleimhaut beteiligt ist. Zusätzlich bildet *S. dysenteriae* Typ 1 ein Exotoxin, das zu schweren Krankheitsbildern mit Kreislaufinsuffizienz und zentralnervösen Symptomen führen kann.

Das einzige relevante Reservoir für Shigellen ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, überwiegend durch direkten Kontakt, zum Beispiel durch Schmierinfektionen bei unzureichender Händehygiene. Im Zusammenhang mit speziellen Sexualpraktiken stellen in bestimmten Risikogruppen wie MSM sexuell übertragene Shigellen-Infektionen keine Seltenheit dar und führen zu regionalen Epidemien (RKI 2002, 2005, Aragón 2007, Daskalakis 2007). Obwohl Shigellen außerhalb des menschlichen Körpers eher empfindlich sind, ist in wärmeren Ländern mit Infektionen durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel, aber auch durch kontaminierte Badegewässer zu rechnen.

Bereits weniger als 100 peroral aufgenommene Keime können eine Shigellose auslösen. Shigellen vermehren sich im Darm und werden über den Stuhl ausgeschieden. Die Inkubationszeit nach der Infektion ist nur selten länger als 12–96 Stunden. Im Anschluss an die akute Krankheitsphase besteht weiterhin noch eine Ansteckungsfähigkeit, solange Shigellen mit dem Stuhl ausgeschieden werden – in der Regel nicht länger als vier Wochen. Klinisch gesunde Ausscheider dieser hochkontagiösen Bakterien behindern die Eindämmung der Shigellose.

Immer wieder werden ähnlich wie bei der Hepatitis A regional gehäuft sexuelle Übertragungen von Shigellen-Infektionen bei MSM beobachtet. Bei einer Befragung durch das Robert-Koch-Institut gaben viele der Erkrankten sexuelle Kontakte in Bars, auf Parties oder in Saunen an, die einen direkten oder indirekten Kontakt z.B. über Finger zwischen Mund und Analregion des Partners beinhalten konnten. Für Infektionsketten mit vorwiegend sexueller Übertragung sprachen auch Analysen von Shigellen-Isolaten. Die Isolate gehören bei regionalen Epidemien sexueller Übertragungen meistens alle einem bestimmten Bakterienstamm an, der sich von den Stämmen anderer Personen ohne sexuelle Risiken unterscheidet.

Bei zwei Berliner Ausbrüchen 2001 und 2004 zeigten die *S. sonnei*-Isolate aus Patientenproben ähnliche Lysotypen und identische Resistenzmuster. Bei diesem multiresistenten Stamm lagen Resistenzen gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Tetracycline, Amoxicillin, Ampicillin-Sulbactam und Mezlozillin vor (RKI 2002, Marcus 2004, RKI 2005). Eine retrospektive Analyse von 47 Fällen mit *S. sonnei* aus Stuhlproben dreier HIV-Schwerpunktpraxen aus Berlin und Hamburg bei MSM mit Durchfall zeigten sich hohe Chinolon-Resistenzraten, die bei HIV-infizierten MSM besonders hoch war (für Ciprofloxacin 53 % versus 21 % bei negativen MSM). Gegen Carbapeneme und neuere Cephalosporine wie Ceftriaxon, Ceftazidim oder Cefedim wurden keine Resistenzen gefunden (Krznaric 2012).

Auch international schreitet die Resistenzentwicklung der Shigellen gegenüber den häufig eingesetzten Antibiotika voran (Niyogi 2007, Gaudreau 2010).

Klinik

Der klinische Verlauf einer Shigellose, umgangssprachlich auch als Ruhr bezeichnet, ist vielgestaltig und reicht vom symptomlosen Ausscheider über profunde wässrige Durchfälle, die dysenterische Verlaufsform mit schleimig-blutig-eitriger Diarrhoe bis hin zu lebensbedrohlichen septisch-toxischen Ereignissen. Die Shigellose beginnt meist als wässrige Diarrhö und kann in eine inflammatorische Kolitis übergehen. Abdominale Krämpfe (Koliken und Tenesmen) sind typisch. Bis zu 50 Stuhlentleerungen pro Tag kommen vor. Dehydratation und Proteinverluste sind mögliche Komplikationen. Die Erkrankung ist häufig innerhalb von sieben Tagen selbstlimitierend. Schwere Verlaufsformen gehen mit Fieber, schleimig-blutiger und eitriger

Diarrhö einher. Vorwiegend im distalen Kolon können fokale Ulzerationen und Nekrosen auftreten, die im Extremfall bis hin zur Kolondilatation und Kolonperforation mit nachfolgender Peritonitis und Sepsis fortschreiten.

In seltenen Fällen (1–3%) manifestiert sich die Shigellose außerhalb des Darmes: Das von *S. dysenteriae* Serovar 1 gebildete Zytotoxin (Shiga-Toxin) ist mit dem Shiga-Toxin 1 (Verotoxin 1) enterohämorrhagischer *E. coli* (EHEC) nahezu identisch und verursacht ebenso ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). Weitere mögliche Folgen sind Infektarthritiden (Ruhrreumatoid) und das Reiter-Syndrom.

Mit den Shigellen können gleichzeitig weitere Infektionskrankheiten wie Thyphus, Schistosomiasis oder eine Amöbiasis übertragen worden sein oder eine HIV-Infektion vorliegen, die den Krankheitsverlauf zusätzlich beeinträchtigen.

Diagnostik

Die klinische bzw. klinisch-epidemiologische Verdachtsdiagnose sollte durch bakteriologische Untersuchungen gesichert werden. Als Untersuchungsmaterialien eignen sich frische Stuhlproben oder frisch entnommene Rektalabstriche in einem gepufferten Transportmedium (30% Glycerin in 0,6%-iger NaCl-Lösung), die möglichst rasch auf entsprechende Selektiv- und Differenzialnährböden wie den Natriumdesoxycholatatzitratagar nach Leifson, den Salmolella-Shigella-(SS) Agar oder den MacConkey-Agar übertragen werden. Die Proben sollten vor einer Antibiotikatherapie gewonnen und ein Antibiogramm erstellt werden. Eine eingeleitete Antibiotikatherapie kann dem Ergebnis der Resistenztestung angepasst werden.

Der Aufdeckung von Infektionsquellen und von Infektionswegen dient die Bestimmung der Serogruppe und des Serovars. Weitere Erregertypisierungen können im Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger vorgenommen werden (Lysotypie bzw. molekularbiologische Subdifferenzierung mit Hilfe der Pulsfeldgelelektrophorese – PFGE).

Therapie

Bei der Shigellose wird aufgrund der hohen Infektiosität eine Antibiotikabehandlung empfohlen. Die Bakterienausscheidung wird reduziert, die Ausscheidungs- und die Krankheitsdauer verkürzt, sowie die Symptome gelindert (Christopher 2010). Prinzipiell geeignet sind Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Azithromycin, Tetracyclin, Doxycyclin und Ampicillin – Letztere vor allem zur Langzeitbehandlung von Ausscheidern. Als Mittel der Wahl galten bisher Gyrasehemmer wie Ciprofloxacin (2 x 500 mg/Tag) oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2 x 160 mg/800 mg/Tag) jeweils für fünf bis sieben Tage. Da Shigellen zunehmend bereits Resistenzen gegen Antibiotika entwickelt haben, sollte eine Therapie nach Antibiogramm erfolgen (Niyogi 2007, Gaudreau 2010, Krznaric 2012).

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine symptomatische Therapie mit oralem Flüssigkeitsersatz ausreichen. Bei komorbiden, sehr jungen sowie alten Patienten müssen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste parenteral ausgeglichen werden. Motilitätshemmer sollten vermieden werden.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

Grundlage der Verhütung von Ansteckungen sind hygienisch einwandfreie Bedingungen (persönliche Hygiene, Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene, Hygiene in Gemeinschaftseinrichtungen, Verhütung des Fliegenbefalls). Da die Übertragung in der Regel durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch erfolgt, ist eine wirksame

Händehygiene zur Vermeidung von fäkal-oralen Schmierinfektionen die entscheidende präventive Maßnahme. Das gründliche Händewaschen mit Wasser und Seife kann durch eine Händedesinfektion mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel ergänzt werden. In Ländern mit schlechten hygienischen Verhältnissen vermeidet das Prinzip „Peel it, boil it, cook it or forget it“ („Dass Dich nicht der Durchfall quält, sollst Du trinken oder essen, was erhitzt, gekocht, geschält, und das andere vergessen!“) Infektionen durch kontaminiertes Wasser oder ungekochte Speisen.

Aufgrund der hohen Kontagiosität von Shigellen und der möglicherweise erhöhten Vulnerabilität von HIV-Infizierten (Baer 1999) sind Schutzmaßnahmen gegen eine sexuell übertragbare Shigellose nicht mit denen gegen andere sexuell übertragbare Erkrankungen vergleichbar. Der Gebrauch von Kondomen beim Analverkehr bietet angesichts der Ansteckungswege keinen ausreichenden Schutz gegen Shigellen. Während und in den ersten Tagen nach einer Durchfallerkrankung bis zum Nachweis einer ausbleibenden Shigellen-Ausscheidung sollte auf sexuelle Kontakte verzichtet werden.

Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Shigellen-Infektion vermeidet Folgeinfektionen. Während der gesamten Erkrankungsdauer, aber auch bei Ausscheidern soll eine laufende Desinfektion aller Gegenstände und Flächen durchgeführt werden, die mit infektiösen Ausscheidungen des Kranken in Berührung gekommen sein könnten. Leib- und Bettwäsche, Taschen- und Handtücher sind im Kochwaschgang, mindestens jedoch bei 60°C zu waschen oder 12 Stunden in geeignete Desinfektionslösungen einzulegen und anschließend wie normale Haushaltswäsche zu waschen. Toilettensitz, Toilettendeckel sowie Bettgestell, Waschbecken und Badewanne sind in Gesundheitseinrichtungen täglich zu desinfizieren.

Betreiber von Bars mit Darkroom und Veranstalter von Sex-Parties sollten dafür sorgen, dass Seifenspender zum Händewaschen in den Waschräumen installiert sind. Der gemeinsame Gebrauch benutzter, unzureichend desinfizierter Dildos oder Dosen mit Gleitmittel sollte vermieden werden. Saunabetreiber sollten auf ausreichend gechlorte Whirlpools achten.

Schutzmaßnahmen, die Schulen, sonstige Gemeinschaftseinrichtungen und Lebensmittelbetriebe betreffen, sind in den §§ 34 und 42 IfSG festgelegt. Personen, die an Shigellose erkrankt sind oder bei denen der Verdacht auf eine Erkrankung besteht, dürfen gemäß § 42 IfSG nicht in Lebensmittelbetrieben tätig sein. Das gilt auch für Personen, die Ausscheider von Shigellen sind. Eine Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen ist nach klinischer Genesung von einer Shigellose und bei Vorliegen von drei negativen Befunden einer bakteriologischen Stuhluntersuchung (Stuhlproben im Abstand von 1–2 Tagen) möglich. Die erste Stuhlprobe sollte frühestens 24 Stunden nach Auftreten von geformtem Stuhl bzw. 24 Stunden nach Ende einer Antibiotikatherapie erfolgen. Ein schriftliches ärztliches Attest ist erforderlich. Bei längerer Erregerausscheidung sollte gemeinsam mit dem Gesundheitsamt eine individuelle Lösung gefunden werden, um ggf. eine Zulassung zu ermöglichen (§ 34 Abs. 2 Nr. 5 IfSG). Kontaktpersonen (insbesondere aus der häuslichen Gemeinschaft des Erkrankten) müssen am Ende der Inkubationszeit eine Stuhlprobe entnehmen und einen negativen Befund nachweisen. Von dieser Regel kann abgewichen werden, solange keine verdächtigen Symptome auftreten und die Einhaltung der erforderlichen Hygienemaßnahmen sicher gewährleistet ist (§ 34 Abs. 3 i.V. m. Abs. 7 IfSG).

Wegen der leichten Übertragbarkeit der Erreger kann sich die Shigellose bei engem Personenkontakt und Hygienemängeln vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen rasch ausbreiten. Bei Hinweisen auf einen Ausbruch ist ein schnelles Ermitteln der Infektionsquelle/n und beteiligter Übertragungsfaktoren (z. B. Lebensmittel) erforderlich, um gezielt eine weitere Ausbreitung zu verhindern. Das zuständige Gesund-

heitsamt sollte bei einem entsprechenden Verdacht zum frühestmöglichen Zeitpunkt informiert werden.

Nach § 7 IfSG ist der direkte oder indirekte Nachweis von Shigellen meldepflichtig. Krankheitsverdacht und Erkrankung sind nach § 6 IfSG meldepflichtig, wenn eine Tätigkeit gemäß § 42 IfSG ausgeübt wird. Eine Meldepflicht besteht außerdem nach § 6, wenn zwei oder mehr gleichartige infektiöse Gastroenteritiden (Verdacht auf Shigellose) auftreten, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Literatur

- Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007, 44:327-34.
- Baer JT, Vugia DJ, Reingold AL, et al. HIV infection as a risk factor for shigellosis. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:820-3
- Christopher PR, David KV, John SM, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:CD006784.
- Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: *Shigella*, men who have sex with men, and HIV. *Comment on CID* 2007, 44:327-34.
- Gaudreau C, Ratnayake R, Pilon PA, Gagnon S, Roger M, Lévesque S. Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei* among Men Who Have Sex with Men, Canada, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1747-50.
- Krznaric I, Jessen A, Baumgarten B, et al. High Frequency of Quinolone Resistance among *Shigella sonnei* Strains from HIV+ MSM. Abstract 900, 19th CROI 2012, Seattle.
- Marcus U, Zucs P, Bremer V, Hamouda O, Prager R, Tschape H, et al. Shigellosis – a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. *Int J STD AIDS* 2004; 15:533-7.
- Niyogi SK. Increasing antimicrobial resistance—an emerging problem in the treatment of shigellosis. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:1141-3.
- Robert Koch Institut. Häufung von Shigellose bei Männern in Berlin im Jahre 2001. *Epid Bull* 19.Juli 2002/ Nr.29 S243-47
- Robert Koch Institut. Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. *Epid Bull* 25.Februar 2005/ Nr.8 S60-63
- Stein E. Shigellosen, Kapitel 15.2; Proktologie 4.Auflage: 421–23. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003 (ISBN 3-540-43033-4)

30. HIV und Orale Medizin

A. RAINER JORDAN

Seit Beginn der Epidemie wurde und wird häufig über orale Erkrankungen bei HIV-Infektion berichtet. Sie sind klinisch oft ein erstes Anzeichen für AIDS (Itin 1993, Robinson 1996, Winkler 1992) und haben somit eine klinische Relevanz. Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität ist zu etwa zehn Prozent für die allgemeine Lebensqualität verantwortlich (Zimmer 2010). In einer longitudinalen, klinisch-kontrollierten Studie gaben HIV-Infizierte eine um 10 % geringere mundgesundheitsbezogene Lebensqualität an als eine seronegative Kontrollgruppe (Mulligan 2008). Bei Patienten mit HIV-bedingten oralen Erkrankungen besteht eine signifikant erniedrigte mundgesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu HIV-Infizierten ohne Läsionen (Yengopal 2008). HIV-bedingte orale Erkrankungen wurden bereits vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie nach ihrer Ätiologie klassifiziert (Axéll 1993). Weil sich durch die antiretrovirale Therapie ihr Spektrum deutlich verändert hat (Jordan 2007a+b), wurde diese Klassifikation zur Oral HIV/AIDS Research Alliance (OHARA)-Klassifikation aktualisiert (Shiboski 2009) (Appendix am Ende des Kapitels).

Klassifikation HIV-bedingter oraler Erkrankungen

1. Mykosen

Pseudomembranöse Candidiasis: Weiß-gelbe, cremige Plaques; lokalisiert oder generalisiert in der Mundhöhle; generell abwischbar; nach Entfernung erythematöse Schleimhautoberfläche. Symptomatik: Kein bis moderat brennender Schmerz. Nachweis: Exfoliativzytologie der Candidahyphen; der alleinige Nachweis von *Candida* spp. ist nicht beweisend. Dauer: Gewöhnlich intermittierend. Therapie: In der Regel interne (nur in leichten Fällen externe) Anwendung antimykotisch wirksamer Antibiotika oder Imidazole. Erste Wahl ist Fluconazol 100 mg (200 mg Initialdosis) 1x/Tag p.o. für 5 bis 14 Tage (ggf. ist durch eine kompetitive Hemmung des Cytochroms P450 3A4 bei gleichzeitiger ART eine Dosisanpassung zu beachten). Bei Verdacht auf Resistenzentwicklung Antimykogramm. Für weitere Details siehe Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (AWMF 013/006; Reinel 2004).

Erythematöse Candidiasis: Ebene, ungleichmäßige Erytheme auf dem Zungenrücken, als Abklatsch auch am harten Gaumen, gelegentlich an der Wangenschleimhaut; lokalisiert oder generalisiert in der Mundhöhle. Auf dem Zungenrücken erscheinen die Läsionen als flächige „Verwaschungen“ der Papillen, die ohne Zungenbelag rötlich-glänzend auffallen. Symptomatik: Kein bis moderat brennender Schmerz. Nachweis: s. Pseudomembranöse Candidiasis. Dauer: Gewöhnlich intermittierend. Therapie: s. Pseudomembranöse Candidiasis, in der Regel extern. Die Behandlung sollte für mindestens 48 Stunden nach subjektiver und objektiver Symptombfreiheit fortgeführt werden.

Cheilitis angularis: Rote bis weiße Fissuren oder Ulzera im Mundwinkel; uni- oder bilateral. Meist Folge einer Candidainfektion, aber auch *Staphylococcus aureus* und/oder Streptokokken können aus den Läsionen isoliert werden. Symptomatik: Kein bis moderater Schmerz bei der Mundöffnung; bei Verkrustung leichte Blutungsneigung bei der Mundöffnung. Nachweis: Nachweis der Leitkeime nach Abstrich. Dauer: Gewöhnlich intermittierend. Therapie: Extern, Nystatin-Salbe 100.000 IE/g, ggf. zzgl. abhängig vom Nachweis lokale Antibiotika.

2. Virusinfektionen

Orale Haarleukoplakie (OHL): Erstmals von Greenspan beschrieben als einzige für die HIV-Infektion pathognomonische orale Erkrankung (Greenspan 1984). Weiß-graue Läsionen am lateralen Zungenrand, vertikale Streifung möglich, nicht abwischbar. Ausdehnung von < 1 cm bis hin zu Beteiligung von Zungenrücken bzw. -unterseite; uni- oder bilateral. Symptomatik: Asymptomatisch. Dauer: Anhaltend. Kein spezieller Nachweis erforderlich. Ätiologisch gilt Epstein-Barr-Virus als gesichert (Walling 2004). Therapie: In der Regel Remission bei erfolgreicher ART.

Orale Warzen: Weiße oder mukosafarbene, erhabene Läsionen in allen Regionen der Mundhöhle; solitär oder multipel (häufig clusterartig); unterschiedliche Textur, glatt bis blumenkohlartig. Symptomatik: Asymptomatisch, rasche Ausdehnung möglich. Nachweis: Histologisch mittels Biopsie, ggf. PCR. Dauer: Anhaltend. Hochrisikotypen sind HPV-16/-18, die zur malignen Transformation führen können. Therapie: Chirurgische Exzision, Kryotherapie, Vaporisation mit CO₂-LASER, Imiquimod 5 % (ggf. lokal). Aufgrund hoher Rezidivraten sind engmaschige Kontrollen sowie Partneruntersuchungen und ggf. –mitbehandlung erforderlich. Weiche Zahnbürsten reduzieren mechanische Schleimhautläsionen. Siehe Bildtafeln.

Herpes labialis: Solitäre, multiple oder konfluierende Bläschen oder Ulzera mit Verkrustungen am Lippenrottrand, teilweise mit Übergang zur Gesichtshaut. Überwiegend Humanes-Herpes-Virus-1-Infektion (HHV-1), seltener HHV-2. Symptomatik: Leichte bis moderate Schmerzen. Dauer: 7–14 Tage, rezidivierend. Besonders bei <100 CD4-Zellen/ μ l chronische und atypische Verläufe. Bei Persistenz von mehr als vier Wochen und bei Befall weiterer Organe gilt die Herpes-labialis-Manifestation als AIDS-definierend. Therapie: Es stehen verschiedene antivirale topische und systemische Präparate zur Verfügung. Die Wahl sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad, der individuellen Beeinträchtigung sowie dem Immunstatus getroffen werden, siehe Leitlinie der Klinischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) und der Deutschen AIDS-Gesellschaft (AWMF 055/006). Extern haben sich Aciclovir und Penciclovir bewährt, intern gilt Aciclovir (3-5 x 400 mg p.o. als Mittel der ersten Wahl, wenngleich der optimale Zeitpunkt und die optimale Dosierung der Therapie kontrovers diskutiert werden.

Rekurrierender intraoraler Herpes: Solitäre, clusterartig, multiple, oder konfluierende Ulzera, teilweise in Kombination mit Bläschenbildung; am Gaumen, der befestigten Gingiva oder auf dem Zungenrücken; Begrenzung landkartenartig; Basis der Ulzera üblicherweise rosa, mit erythematösem Halo. Symptomatik: Leichte bis moderate Schmerzen. Dauer: 7–14 Tage, wiederkehrend. Therapie: s. Herpes labialis, intern.

3. Idiopathische Zustände

Rekurrierende aphthöse Stomatitis: Solitäre oder multiple, weiß-gelbe Ulzera auf nicht-keratinisiertem Gewebe (Wangen- und Lippenschleimhaut, seitlicher Zungenrand, Mundboden, weicher Gaumen); deutlich begrenzt mit rotem Halo. Minor-Aphten mit 0,2–0,5 cm, Major-Aphten mit 0,5–2,0 cm Durchmesser. Symptomatik: Moderate bis starke Schmerzen, besonders bei der Nahrungsaufnahme. Dauer: Minoraphten: 7–10 Tage; Majoraphten: Wochen, rezidivierend. Therapie: Lokale Anwendung von prednisolonhaltigen Salben, prophylaktisch ist die regelmäßige Verwendung von Zahnpasten mit dem Enzym Laktoperoxidase ratsam.

Nekrotisierende ulzerierende Stomatitis/Ulzerationen: Lokalisierte, ulzeronekrotische Läsion der oralen Mukosa mit Exposition des unterliegenden Knochens, ggf. in angrenzende Gewebe extendierend; auch als Progression einer nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis und/oder Parodontitis über die Mukogingivalgrenze hinaus.

Die nekrotisierende ulzerierende Stomatitis muss jedoch nicht im Zusammenhang mit einer entsprechenden Gingivitis oder Parodontitis stehen. Mit ihnen gemeinsam ist das Merkmal der raschen Weichgewebsdestruktion mit Knochenexposition. Bei Ulzerationen solitäre 0,5–3,0 cm große weiß-gelbe Ulzera mit nekrotischer Basis. Differentialdiagnostisch zu Aphthen: auch auf keratinisierten Oberflächen, keine Historie für wiederkehrende Läsionen. Symptomatik: Starke Schmerzen als Leitsymptom. Dauer: Plötzlicher Beginn, persistierend. Biopsie zur Diagnosesicherung. Therapie: Interne Antibiose nach parodontalem Erregernachweis. Extern ist Polyvidon-Jod als mund-antiseptische Lösung zur adjuvanten Behandlung und leichten Analgesie geeignet; alternativ und bei Jodallergie kann eine 0,2% Chlorhexidin-digluconat-Lösung mehrmals täglich bis zu mehreren Wochen verwendet werden. Bei Desquamation erfolgt zusätzlich ein vorsichtiges Debridement. Siehe Bildtafel.

4. Bakterielle Infektionen

Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis und Parodontitis: Destruktion einer oder mehrerer interdentaler Papillen, lokalisiert oder generalisiert. Im Akutstadium Ulzera, Nekrosen, Verschorfung und Spontanblutung möglich; charakteristischer Foetor ex ore. Bei Parodontitis zudem Freilegung, Verlust oder Sequestrierung des Alveolar-knochens; Zahnverlust. Symptomatik: Moderate bis starke Schmerzen. Dauer: Plötzlicher Beginn, foudroyanter Verlauf. Das bakteriologische Profil ist vergleichbar mit dem HIV-seronegativer Patienten mit aggressiver Parodontitis (Tenenbaum 1991): Involviert sind *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* und *Bacteroides forsythia*. Immunbiologisch wurde eine hohe Makrophagen-Turnover-Rate und erhöhte HIV-Reproduktivität in den Leukozyten des Taschenexsudats festgestellt. Der Zusammenhang von HIV und nekrotisierender ulzerierender Gingivitis bzw. Parodontitis wurde mit einer HIV-bedingten Verminderung von CD14-Oberflächenmolekülen auf Makrophagen erklärt. Letztere weisen eine wichtige Rolle in der zellbedingten Immunität gegen parodontalpathogene Mikroorganismen auf, weil die CD14-Oberflächenmoleküle die Reaktivität auf die von den Parodontalpathogenen ausgeschiedenen Lipopolysacchariden vermitteln. Aus einer verminderten Reaktivität resultiert eine starke Gewebereaktion auf die mikrobielle Plaque, wie sie bei der nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis und besonders Parodontitis so typisch ist. Therapie: Unverzügliches zahnärztliches Debridement unter lokaler Analgesie in täglichen Behandlungsterminen bis zur deutlichen Remission. Adjuvante Therapie s. nekrotisierende ulzerierende Stomatitis/Ulzerationen. Siehe Bildtafel.

5. Speicheldrüsenerkrankungen

Parotishypertrophie: Vergrößerung der Gll. parotidea, gewöhnlich bilateral. Es können auch die anderen paarigen Speicheldrüsen (Gl. sublingualis, Gl. submandibularis) betroffen sein. Symptomatik: Gewöhnlich asymptomatisch, teils Hyposalivation. Dauer: Gewöhnlich anhaltend. Therapie: keine schlüssigen Konzepte vorhanden, ggf. Speichelsubstitution.

Hyposalivation: Definition: Unstimulierte Speichelfließrate $< 0,1$ ml/min. Symptomatik: Trockene Schleimhäute, muköser Speichel. Dauer: Gewöhnlich anhaltend. Therapie: Das Behandlungsziel konzentriert sich auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Weil durch den Kauvorgang der Speichelfluss gesteigert wird, ist es sinnvoll, den Verzehr von fester Nahrung zu empfehlen, ggf. mit Hilfe eines Schluckes Wasser nach dem Bissen (Meyer-Lückel 2002). Ballaststoffreiche Kost ist besser als kohlenhydratreiche Nahrung, auch aus kariologischen Gesichtspunkten. Der Verzehr saurer Speichelstimulantien (Bonbons, etc.) wird wegen der

Gefahr von Erosionen nicht mehr empfohlen (van der Reijden 1999). Weiterhin stehen Speichelersatzmittel und Speicheldrüsenstimulantien zur Verfügung. Speichelersatzmittel werden lokal eingesetzt und weisen als führenden Inhaltsstoff Hydroxyethylcellulose oder Carboxymethylcellulose auf. Außerdem sollte in regelmäßigen Abständen Wasser eingenommen werden. Daneben besteht die Möglichkeit, Speicheldrüsenstimulantien wie Pilocarpin als systemische Therapie einzusetzen. Pilocarpin wirkt als Parasympathomimetikum und steigert so die Sekretion verschiedener exokriner Drüsen. Neben den Speicheldrüsen betrifft dies ebenfalls die Schweiß-, Tränen-, Magen-, Bauchspeichel- und Darmdrüsen sowie die Schleimproduktion durch die Becherzellen in den Atemwegen und führt zur Pupillenverengung (Berk 2008). Zur Behandlung der Mundtrockenheit ist es in Tablettenform in einer Dosierung von 5 mg zugelassen.

6. Neoplasien

Orales Kaposi-Sarkom (KS): Frühe Veränderungen flach oder makulär, später nodulär, erhaben, ulzerös; rot-violette Farbe; Prädilektionsstellen vor allem am Gaumen, häufig paarig. Am zweithäufigsten, wenn auch viel seltener, an der, Gingiva. Es wurden auch Manifestationen im Bereich des Oropharynx, der Wangenschleimhaut, der Lippen, des Massetermuskels und der Gl. parotis beobachtet. Symptomatik: Initial keine; später moderate bis starke Schmerzen, Blutung bei Trauma möglich. Dauer: Noduläre Veränderungen anhaltend. HHV-8 ist wohl ätiologischer Faktor des Angiosarkoms (Wolf 2004, Eaton 2010). Therapie: richtet sich nach dem Stadium: Das Frühstadium ist u.a. durch eine minimale orale Beteiligung mit nicht erhebenden Läsionen am harten Gaumen gekennzeichnet. Im Spätstadium ist der orale Befall ausgedehnt (Krown 1997). In jedem Fall muss eine ART eingeleitet werden, unter der sich ein orales KS häufig spontan zurück bildet (Murdaca 2002). In vielen Fällen wird empfohlen, zunächst den Erfolg der ART abzuwarten. Im progredienten Frühstadium kann zudem primär eine Interferon- α -Therapie erfolgen. Auch liposomale Anthrazykline werden eingesetzt. Im Spätstadium wird bei ausbleibendem Erfolg des vorgenannten Therapieschemas Paclitaxel oder eine Polychemotherapie nach dem ABV-Schema empfohlen. Zur Reduktion systemischer Nebenwirkungen kann die Chemo- und Immuntherapie auch lokal angewendet werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2002a). Da das KS eine multiokuläre Systemerkrankung ist, beschränkt sich die operative Therapie auf initiale Exisionsbiopsien zur Diagnosesicherung. Siehe Kapitel *Kaposi-Sarkom* und Bildtafeln.

Orale Non-Hodgkin-Lymphome: Fest-elastische, weißlich oder rötliche, solitäre Schwellung mit oder ohne Ulzeration, auch Knochendestruktionen werden beobachtet. Prädilektionsstellen: Gingiva, Gaumen, Rachen. Histologisch meist immunoblastische und kleinzellige „Non-cleaved“-Lymphome, die teilweise Burkitt-ähnliche Charakteristika aufweisen. Symptomatik: Initial keine, bei Ulzeration moderate bis starke Schmerzen. Dauer: Anhaltend. Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich. Therapie: Neben der Einleitung oder ggf. Optimierung der antiretroviralen Therapie erfolgt die Behandlung primär mit einer Chemotherapie, siehe dazu das Kapitel *Non-Hodgkin-Lymphome*.

Plattenepithelkarzinom: Rot-weiße, nicht ausheilende Ulzeration mit aufgeworfenem Rand; im fortgeschrittenen Stadium mit Verhärtung oder Aufsitz auf verhärteter Gewebemasse. Prädilektionsstelle Zunge. Symptomatik: Initial keine, bei Ulzeration moderate bis starke Schmerzen. Dauer: Anhaltend. Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich. Therapie: richtet sich nach Ausbreitung und nach histologischem Typ. Die vollständige chirurgische Exzision mit topografisch zugeordneter histopathologischer Kontrolle der Schnittränder ist die Therapie der ersten Wahl, sofern diese

medizinisch vertretbar und weder mit nennenswerten funktionellen noch ästhetischen Beeinträchtigungen verbunden ist. Liegt eine Invasion des Tumorgewebes in tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen vor (T4), folgen der Resektion in der Regel aufwendige rekonstruktive oder epithetische Maßnahmen. Ist aus anatomischen oder medizinischen Gründen eine Tumorresektion nicht möglich, so ist die Strahlentherapie, evtl. in Kombination mit Chemo-/Immuntherapie, anzustreben (Breuninger 2005). Die Einleitung oder ggf. Optimierung der ART ist obligat. Siehe auch Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (AWMF 032/022; Deutsche Krebsgesellschaft 2002b).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Einige der beschriebenen oralen Erkrankungen sind primär als HIV-bedingt bekannt, sie können sich aber auch als unerwünschte Arzneimittelwirkung einer ART entwickeln. Andere Veränderungen werden ausschließlich unter ART beobachtet („primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen“). Erkrankungen, die in der OHARA-Klassifikation geführt werden, deren Auftreten aber verstärkt unter ART beobachtet wird, werden als „sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ bezeichnet (Appendix).

Primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Dysgeusie: Geschmacksveränderungen, die oft mit einer metallischen Geschmacksempfindung ohne entsprechenden Reiz einhergehen, sind mit einer Prävalenz von bis zu 10 % die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der ART. Insbesondere PIs und NRTIs scheinen mit Dysgeusien assoziiert zu sein, wobei die klinischen Angaben bei Ritonavir hervorstechen. Auch bei Saquinavir und Lopinavir bzw. AZT und 3TC wird Dysgeusie in der Fachinformation aufgeführt.

Hyperpigmentierungen der Mundschleimhaut: Medikamentös bedingte Melanin-Anhäufungen führen zu Pigmentablagerungen in der basalen Epithelschicht (Borrás-Blasco 2008). Oft, aber keineswegs immer sind AZT und/oder Ketoconazol Ursache (Langford 1989). In jedem Fall ist es ratsam, die Entstehung einer oralen Hyperpigmentierung nach (jeglicher) Medikamenteneinnahme zu dokumentieren, um die Ätiologie klären zu können.

(Peri)orale Parästhesien: Sie stellen ein häufiges Problem der ART dar. (Peri)orale Parästhesien wurden unter Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir und vor allem Amprenavir beschrieben (Goodgame 2000, McMahon 2001). Für Ritonavir ist die Datenlage nicht ganz klar: Einerseits wurde eine Prävalenz von 25 % festgestellt (Scully 2001); andererseits zeigte eine kontrollierte Studie zur Boosterwirkung von Ritonavir bei Amprenavir-Therapie in der ungeboosterten Kontrollgruppe (ohne Ritonavir) eine höhere Prävalenz für (peri)orale Parästhesien (Nadler 2003).

Sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Orale Ulzera: Besondere Beachtung bedarf die Entwicklung oraler Ulzera beim Einsatz von Abacavir, wo es als klinisches Zeichen einer möglichen HSR gelten kann (Stekler 2006). Therapie: s. Idiopathische Zustände.

Orale Warzen: Auffällig ist die Prävalenz oraler Warzen im Zusammenhang mit ART. Die Warzen können ohne intensive kurative Therapie durch Mikrotraumata bei der Mundhygiene rasch in der Mundhöhle disseminieren und dann kaum beherrschbar werden (King 2002). Die Prävalenz ist unter PI-Regimen doppelt so hoch verglichen mit PI-freien Regimen und sechsfach höher als bei untherapierten Patienten (Greenspan 2001). Verschiedene Studien haben bestätigt, dass die HPV-Infektion ein

unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ist. Allerdings scheinen HPV-bedingte Kanzerosen eine bessere Prognose und andere Risikofaktoren aufzuweisen als die Nicht-HPV-bedingten. Das erhöhte Risiko einer HIV/HPV-Koinfektion wurde auch mit Immundefizienz, ART, dem Älterwerden der Patienten, aber auch mit direkten Interaktionen zwischen beiden Viren erklärt. Besonders HPV-32 scheint bedeutsam zu sein (Syrjänen 2011). In einer kontrollierten Querschnittstudie in Berlin bei HIV-infizierten Patienten unter ART lag die Prävalenz oraler Warten bei 4 %, verglichen mit 0 % bei therapienaiven HIV-Infizierten (Jordan 2007). Therapie: s. gleichnamiges Kapitel oben.

Rekurrierende apthöse Stomatitis s. Idiopathische Zustände.

Speicheldrüsenerkrankungen: s. gleichnamiges Kapitel oben. Neben der Parotishypertrophie und Hyposalivation wurde auch von Hypersekretionen berichtet (Shetty 2005). Klinisch bedeutsamer ist jedoch die Hyposalivation, die zu einer ungünstigen Verschiebung des biologischen Gleichgewichts in der Mundhöhle führt und so ein Risiko für Karies, vor allem an den Zahnwurzeln, aber auch für Parodontitis darstellt. Hypersekretionen können zwar eine verstärkte Zahnsteinbildung begünstigen, die jedoch mit einem individuellen Prophylaxeprogramm gut beherrschbar ist.

Weitere HIV-bedingte orale Erkrankungen

Die oft atypischen Erkrankungsverläufe werden durch die HIV-bedingten immunologischen Veränderungen im oralen Weichgewebe erklärt. Letztere werden in allen Phasen der Entzündungsreaktion beobachtet – von der initialen, unspezifischen Immunabwehr bis hin zur späten, hochspezifischen Antikörperbildung. a) Bereits im asymptomatischen Infektionsstadium ist die antimikrobielle und antivirale Potenz polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMNL) eingeschränkt, insbesondere die Chemotaxis (Gabrilovich 1991). Die Präsenz von PMNL stellt die Front der ersten Abwehr im parodontalen Gewebe dar, insbesondere in der gingivalen Sulkusflüssigkeit, die den subgingivalen parodontalpathogenen Biofilm ständig umspült. b) Die Aktivität von Monozyten/Makrophagen, die in der zellulären Abwehrfolge den PMNL folgen, ist deutlich limitiert (Smith 1984). c) Bedingt durch eine ausgeprägte Dysorganisation von Lymphozyten im gingivoparodontalen Gewebe ist die Differenzierung von Plasmazellen auf mitogene Reize gestört; als Konsequenz werden weniger Immunglobuline produziert (Myint 1999).

Daraus können sich in unterschiedlichen Infektionsstadien verstärkte Entzündungsreaktionen auf die bakterielle Infektion ergeben, was einerseits früh einsetzende klinische Verläufe, andererseits eine ungewöhnliche Intensität entzündlicher Reaktionen erklären kann, die häufig typische Merkmale HIV-bedingter oraler Erkrankungsverläufe sind. Durch die Erfolge der antiretroviralen Therapie treten allerdings die historisch bedeutsamen akuten oralen Erkrankungen zunehmend in den Hintergrund zu Gunsten chronischer Verlaufsformen (Schmidt-Westhausen 2000). Besonders bei den bakteriellen Parodontalerkrankungen nehmen die chronischen Verläufe zu (Jordan 2005). Dies umfasst die chronische Parodontitis im engeren Sinne, aber auch weitere gingivoparodontale Erkrankungen, die aufgrund ihrer Verlaufsform einen chronischen Charakter aufweisen. Dazu zählt das so genannte **lineare Gingivaerythem**. Es ist gekennzeichnet durch ein gerötetes Band am Marginalsaum der freien Gingiva und in Bereichen der befestigten Gingiva, das sich als Erythem punktuell oder konfluierend in der Alveolarmukosa fortsetzen kann, sowie durch Hyperplasien der Interdentalpapillen mit Tendenz zu Spontanblutungen. Der starke Entzündungszustand der Gingiva steht in der Regel in einem Missverhältnis zum Plaquebefall (Gaberthüel 1989). In mikrobiologischen Studien zeigte sich eine grund-

sätzliche Übereinstimmung zu bakteriellen Profilen der chronischen Parodontitis, nicht jedoch zu Bakterienkulturen, die von plaqueinduzierten, gingivalen Erkrankungen gewonnen wurden (Winkler 1992). In der Klassifikation der Parodontalerkrankungen wird das lineare Gingivaerythem in die Sektion der pilzbedingten Gingivaerkrankungen eingeordnet (Armitage 1999). Aus der Klassifikation der HIV-bedingten oralen Erkrankungen ist das lineare Gingivaerythem entfernt worden. Historisch ist es auch als unter dem Begriff HIV-assoziierte Gingivitis bekannt. Therapie: Aufgrund der nicht vollständig geklärten Ätiologie und Pathogenese existieren keine eindeutigen Therapieempfehlungen. Weil Chlorhexidin eine unspezifische Senkung der mikrobiellen Last in der Mundhöhle bewirkt, inklusive von *Candida* spp., können Mundspülungen mit 0,12 % Chlorhexidin-digluconat empfohlen werden. Siehe Bildtafeln.

Auch die **chronische Parodontitis** im engeren Sinne ist in der OHARA-Klassifikation nicht aufgeführt, weil sie neben der Zahnkaries auch bei Patienten ohne HIV-Infektion mit hoher Prävalenz auftritt und grundsätzlich eine der oralen Haupterkrankungen darstellt. Aufgrund der immunologischen Auswirkungen der HIV-Infektion auf die parodontalen Strukturen ist der Beginn der chronischen Parodontitis oft schon bei jungen Erwachsenen mit HIV zu beobachten. Daher zählt die American Association of Periodontology die chronische Parodontitis zu den Risikoerkrankungen bei HIV-Infektion (Burt 1996). Studien haben jedoch gezeigt, dass der Verlauf der Parodontitis durch konsequente Interventionen im Sinne des Scaling und Root planings sowie anschließender, engmaschiger erhaltender parodontaler Maßnahmen kontrolliert werden kann (Jordan 2005). Diagnostisch ist daher zu empfehlen, dass HIV-Patienten ein regelmäßiges parodontales Screening im Rahmen der zahnärztlichen Routineuntersuchung durchlaufen, um ggf. standardisierte parodontologische Therapiemaßnahmen früh einzuleiten. Dabei ist zu bedenken, dass es bei parodontalchirurgischen Maßnahmen immer zu einer transitorischen Bakteriämie kommt (Raezke 1981). Diese ist für immunkompetente Patienten in der Regel klinisch unbedeutsam – bei Immunsuppression ist jedoch eine präoperative systemische antibiotische Prophylaxe indiziert. Gemäß der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie zu adjuvanten Antibiotika in der Parodontitistherapie wird sie bei CD4-Zellen unter 200/µl empfohlen (Beikler 2003). Im Zusammenhang mit systemischer Breitbandantibiose bei HIV-infizierten Patienten ist auf das Risiko überschießenden Wachstums von oralen *Candida* spp. hingewiesen worden. Daher wird empfohlen, bakterizide Antibiotika, wie Penicilline, Amoxicillin oder Cephalosporine einzusetzen (Eickholz 2004). Siehe Bildtafel.

Infektionsrisiko für das Behandlungsteam

Laut einer Befragung sehen sich Zahnärzte einem beträchtlichen HIV-Infektionsrisiko ausgesetzt (Coulter 2000). Diese Ängste stehen deutlich im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Studien und Daten, in denen das Übertragungsrisiko untersucht worden ist. Eine Literaturübersicht hat gezeigt, dass das Risiko einer HIV-Übertragung auf Gesundheitspersonal extrem gering ist (Scully 1991). Bis Juni 1990, also etwa 10 Jahre nach den ersten Veröffentlichungen zu AIDS-Erkrankungen, war bei lediglich 19 Personen eine berufliche HIV-Übertragung von Patienten auf medizinisches Personal weltweit gesichert. Es gibt allerdings keinen nachgewiesenen Fall einer beruflichen Übertragung von HIV auf zahnärztliches Personal. Das im Vergleich zu HBV deutlich geringere Infektionsrisiko wird vor allem durch die sehr viel niedrigeren Viruskonzentration erklärt. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen wurde 1991 auf 1:416.000 bis 1:2.600.000 geschätzt, wohingegen es bei allgemeinchirurgischen Eingriffen auf 1:46.000 geschätzt wurde

(Lutz 1991). Dabei muss berücksichtigt werden, dass diese Schätzung aus der Zeit vor ART stammt. Das durchschnittliche Risiko einer HIV-Transmission nach perkutaner Exposition mit Blut von HIV-Infizierten wurde mit 0,3 % angegeben (in Vergleich: HCV 3 %, HBV 30 %), das heißt, im Mittel führt eine von 330 Expositionen zu einer HIV-Infektion (CDC 1989). Das Transmissionsrisiko ist um ein Vielfaches geringer, wenn eine dauerhafte Virussuppression erreicht wird (Vernazza 2008). Nach Berechnungen aus in-vitro-Daten und indirekt aus Infektionsereignissen sind 100 bis 1.000 Viruspartikel für eine HIV-Infektion erforderlich (Coll 1997, Rusert 2004, Cohen 2011). Bei einer Virussuppression unter die Nachweisgrenze von derzeit 20–50 RNA-Kopien pro ml Blut wären somit für eine HIV-Infektion mindestens 2 ml erforderlich. Verglichen mit der typischen Flüssigkeitsmenge einer Ampulle zur Lokalanästhesie in der Zahnmedizin mit 1,7 ml ist dieses Volumen zur akzidentellen Inkorporation bei zahnärztlichen Routineeingriffen kaum vorstellbar. Dies bedeutet jedoch auch, dass eine berufliche HIV-Infektion bei Patienten mit unkontrollierter Viruslast grundsätzlich nicht auszuschließen ist. Allerdings existiert eine Postexpositions-Prophylaxe gegen HIV (siehe PEP-Kapitel). Der Erfolg wird mit 80 % beziffert (Rey 2011). Von dem antiretroviral behandelten HIV-infizierten Patienten in der zahnärztlichen Praxis geht demnach für das Praxisteam kein erhöhtes Infektionsrisiko aus. Eher der Patient, der möglicherweise seiner eigenen HIV-Infektion bislang unbewusst ist und dann eine unkontrollierte Viruslast aufweist, kann statistisch betrachtet relevant sein. Und das wären dann alle anamnestisch unauffälligen Patienten. Bei Einhaltung der für die zahnärztliche Tätigkeit vorgesehenen allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen und der Berücksichtigung grundlegender Barriere-techniken ist eine berufliche HIV-Infektion kaum relevant und weltweit seit fast einem Vierteljahrhundert anekdotisch (Jordan 2007c). Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut hat die Maßnahmen zur „Infektionsprävention in der Zahnheilkunde – Anforderungen an die Hygiene“ in einer Empfehlung zusammengefasst (Robert-Koch-Institut 2006). Die Deutsche AIDS-Gesellschaft und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter haben außerdem eine gemeinsame Stellungnahme zur zahnmedizinischen Betreuung HIV-infizierter Menschen herausgegeben, in der die hier vorgebrachten Argumente unterstützt werden (DAIG/DAGNÄ 2010).

Literatur

- Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-9.
- Aquino-García SI, Rivas MA, Ceballos-Salobreña A, et al. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing HAART including efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:815-20.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
- Axéll T, Azul AM, Challacombe S, et al. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus. *J Oral Pathol Med* 1993;22:289-91.
- Beikler T, Karch H, Flemming TF. Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie. Wissenschaftliche Stellungnahme. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie, Regensburg, 2003.
- Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1333-40.
- Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:879-88.
- Breuninger H, Sebastian G, Kortmann R-D, Wolff K, Bootz F, Garbe C. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. Dt. Krebsgesellschaft 2005.
- Burt BA, Armitage GC, Cochran DL, et al. Position Paper. Epidemiology of periodontal diseases. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 1996;67:935-45.
- Centers for disease control. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989;38:56.

- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New Engl J Med* 2011; 365:493-505.
- Coll O, Hernandez M, Boucher CA, et al. Vertical HIV-transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:26-30.
- Coulter ID, Marcus M, Fredd JR, et al. Use of dental care by HIV-infected medical patients. *J Dent Res* 2000;79:1356-61.
- DAIG/DAGNÄ, Deutsche AIDS-Gesellschaft/Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. Die zahnmedizinische Betreuung HIV-infizierter Menschen. Bonn/Berlin, 2010.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft. Postexpositionelle Prophylaxe der HIV-Infektion. 2008.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Kaposi Sarkom. 2002a.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Plattenepithelkarzinom der Haut einschließlich des Unterlippenrots und der Augenlider. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002b.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Leitlinien. Non-Hodgkin-lymphome. 2009.
- Eaton C, Dorer R, Abouafia DM. Human Herpesvirus-8 infection associated with Kaposi sarcoma, Multicentric Castleman s Disease, and Plasmablastic Microlymphoma in man with AIDS: A case report with review of pathophysiological processes. *Pathol Res Int* 2011:647518.
- Eickholz P, Dannewitz B, Kim TS. Antibiotika in der Parodontologie. *Quintessenz* 2004;55:375-88.
- Gaberthüel T, Götsch T, Lüthy R. HIV-Gingivitis/HIV-Parodontitis in der Praxis. HIV-assoziierte parodontale Veränderungen: Diagnose und Therapie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1989;99:188-97.
- Gabrilovich D, Kozich A, Suvorova ZK, et al. Influence of HIV antigens on functional activity of neutrophilic granulocytes. *Scan J Immunol* 1991;33:549-52.
- Goodgame JC, Pattage JC, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. *Antivir Ther* 2000;5:215-25.
- Greenspan D, Canchola A, MacPhail L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001;357:1411-2.
- Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, et al. Oral „hairy“ leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet* 1984;348:831-4.
- Hodgson TA, Greenspan D, Greenspan JS. Oral lesions of HIV disease and HAART in industrialized countries. *Adv Dent Res* 2006;19:57-62.
- Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003;17:1521-9.
- Itin PH, Lautenschläger S, Flückiger R, et al. Oral manifestations in HIV-infected patients: diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:749-56.
- Jordan RA. Implikationen der antiretroviralen Therapie in der Oralmedizin – Eine Literaturübersicht. *Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 2007a;20:1210-22.
- Jordan RA. Infektionserkrankungen und Zahnmedizin – Wie gefährlich sind sie für Patient und Arzt? *Zahn Prax* 2007c;10:112-5.
- Jordan RA, Gängler P, Raetzke P. Prävalenz oraler Manifestationen bei HIV-seropositiven Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2007b;62:376-85.
- Jordan RA, Gängler P, Jöhren P. Clinical treatment outcomes of periodontal therapy in HIV-seropositive patients undergoing highly antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2005;11:232-5.
- King MD, Reznik DA, O Daniels CM, et al. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:641-8.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde – Anforderungen an die Hygiene. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2006;49:375-94.
- Krown SE, Testa MA, Juang J. AIDS-related Kaposi s sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trial Group staging classification. *J Clin Oncol* 1997;15:3085-92.
- Langford A, Pohle HD, Zhang X, Reichart P. Oral hyperpigmentation in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:301-7.
- Lutz B. Prevention of transmission of blood borne pathogens of patients during invasive procedures. *AIDS Inf Exch* 1991;8:2-11.
- Meyer-Lückel H, Kielbassa AM. Die Verwendung von Speichlersatzmitteln bei Patienten mit Xerostomie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2002;57:335-44.
- McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naïve HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001;6:105-14.
- Mulligan R, Seirawan H, Alves ME, et al. Oral health-related quality of life among HIV-infected and at-risk women. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2008;36:549-57.
- Murdaca G, Campelli A, Setti M, Indiveri F, Puppo F. Complete remission of AIDS/Kaposi s sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *AIDS* 2002;16:304-5.
- Myint M, Odden K, Schreurs O, et al. The gingival plasma cell infiltrate in HIV-positive patients with periodontitis is disorganized. *J Clin Periodontol* 1999;26:358-65.
- Nadler JP, Gathe JC, Pollard RB, et al. Twice-daily amprenavir 1200 mg versus amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg, in combination with at least 2 other antiretroviral drugs, in HIV-1-infected patients. *BMC Infect Dis* 2003;3:10.

- Ortega KL, Vale DA, Magalhaes MH. Impact of PI and NNRTI HAART-based therapy on oral lesions of Brazilian HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2009;38:489-94.
- Raetzke P, O Leary TJ, Miller CH. Das Auftreten transitorischer Bakteriämien während parodontaler Lappenoperationen am Menschen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1981;36:121-5
- Reinel D, Plettenberg A, Seebacher C, et al. Orale Candidiasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:874-6.
- Rey D. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Expert Rev Antoinfect Ther* 2011;9:431-42.
- Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde-Anforderungen an die Hygiene. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2006;49:375-394.
- Robinson P, Sheiham A, Challacombe S, et al. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: a controlled study. *Oral Dis* 1996;2:45-52.
- Rusert P, Fischer M, Joos B, et al. Quantification of infectious HIV-1 plasma viral load using a boosted in vitro infection protocol. *Virology* 2004;326:113-29.
- Schmidt-Westhausen A, Priepe F, Bergmann F, et al. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med* 2000;29:336-41.
- Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. *Oral Dis* 2001;7:205-10.
- Scully C, Porter SR, Mouatt RB, et al. HIV-infected dental staff. *Br Dent J* 1991;170:249.
- Shetty K. Dentistry. Implications and management of xerostomia in the HIV patient. *HIV Clin* 2005;17:8-10.
- Shiboski CH, Patton LL, Webster-Cyriaque JY, et al. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: updated case definitions of oral disease endpoints. *J Oral Pathol Med* 2009;38:481-8.
- Smith PD, Ohura K, Masur H, et al. Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1984;74:2121-8.
- Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. *AIDS* 2006;12:1269-74.
- Syrjänen S. Human papillomavirus Infection and its Association with HIV. *Adv Dent Res* 2011;23:84-9.
- Tenenbaum H, Mock D, Simor A. Periodontitis as an early presentation of HIV infection. *Calif Med Assoc J* 1991;144:1265-9.
- Tomar SL, Swango PA, Kleinman DV, et al. Loss of periodontal attachment in HIV-seropositive military personnel. *J Periodontol* 1995;66:421-8.
- van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999;58:465-74.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2008;372:1806-7.
- Walling DM, Etienne W, Ray AJ, et al. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis* 2004;190:387-95.
- Winkler J, Herrera C, Westenhouse J, et al. Periodontal disease in HIV-infected and uninfected homosexual and bisexual men. *AIDS* 1992;6:1041-3.
- Winkler JR, Robertson RB. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:145.
- Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. HIV-Infektion – AIDS. In: Rateitschak KH, Wolf HF, Hrsg. *Farbatlanten der Zahnmedizin 1 Parodontologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2004,p 139.
- Yengopal V, Naidoo S. Do oral lesions associated with HIV affect quality of life? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:66-73.
- Zimmer S, Bergmann N, Gabrun E, et al. Association between oral health-related and general health-related quality of life in subjects attending dental offices in Germany. *J Public Health Dent* 2010;70:167-70.

Appendix. Klassifikation HIV-bedingter oraler Erkrankungen, 2008/2011

HIV-assoziiertes orales Erkrankungen (2008)	
1 Mykosen	1.1 Pseudomembranöse Candidiasis 1.2 Erythematöse Candidiasis 1.3 Cheilitis angularis
2 Virusinfektionen	2.1 Orale Haarleukoplakie 2.2 Orale Warzen 2.3 Herpes labialis 2.4 Rekurrender intraoralen Herpes simplex
3 Idiopathische Zustände	3.1 Rekurrender aphthöse Stomatitis 3.2 Nekrotisierende ulzer. Stomatitis/Orale Ulzera NOS*
4 Bakterielle Infektionen	4.1 Nekrotisierende ulzer. Gingivitis und Parodontitis
5 Speicheldrüsenerkrankungen	5.1 Parotishypertrophie 5.2 Hyposalivation
6 Neoplasien	6.1 Orale Kaposi-Sarkom 6.2 Orale Non-Hodgkin-Lymphom 6.3 Plattenepithelkarzinom
Unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente (2011)	
A1 Primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen	A1.1 Dysgeusie A1.2 Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut A1.3 (Peri)orale Parästhesien
A2 Sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen	A2.1 Orale Ulzera A2.2 Orale Warzen A2.3 Rekurrender aphthöse Stomatitis A2.4 Speicheldrüsenerkrankungen

*NOS = nicht näher bezeichnet. Anmerkung: Unter primären unerwünschten oralen Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente werden solche verstanden, die in der Klassifikation weiterhin nicht als HIV-bedingte orale Erkrankungen angesehen werden. Als sekundäre Arzneimittelwirkungen werden die oralen Erkrankungen bezeichnet, die in der OHARA-Klassifikation bereits als HIV-bedingte Erkrankungen verzeichnet sind.

31. HIV und Herzerkrankungen

PETER KRINGS, TILL NEUMANN

ART macht älter, ist dabei jedoch nicht nebenwirkungsfrei. Steigendes Alter, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Neumann 2002a, Dakin 2006) sowie HIV-spezifische Risikofaktoren rücken Herzerkrankungen immer weiter in den Fokus bei der HIV-Behandlung.

Koronare Herzerkrankung (KHK)

In der bislang größten prospektiven Studie an 23.000 HIV-Patienten ist das Herzinfarkttrisiko unter ART um jährlich 26 % angestiegen (Friis-Moller 2003, Law 2006), bei allerdings relativ geringen absoluten Zahlen von 3,5 Herzinfarkten pro 1.000 Patientenjahren. Unabhängige Risikofaktoren sind neben ART auch bei HIV-Patienten die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, darunter vor allem Alter, männliches Geschlecht und das Rauchen (Law 2006). Studien weisen darauf hin, dass insbesondere eine bekannte KHK sowie ein Diabetes mellitus mit deutlich erhöhten Raten (KHK 7,5fach, Diabetes 2,4fach) für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen (Worm 2009). Bei diesen Patientengruppen sollte kardiovaskulären Risikofaktoren konsequent therapiert und auf das Auftreten neuer Symptome der KHK geachtet werden. Es gibt Hinweise, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren bei HIV-Patienten unzureichend behandelt werden (Reinsch 2012).

Prävention und Diagnostik der KHK bei HIV-Patienten über 45 Jahren und ungünstigem kardiovaskulären Risikoprofil sollten Routine sein (siehe Tabelle 1). Die Prävention zielt auf bekannte Risikofaktoren (Lundgren 2008a). Hypercholesterinämien und Hypertriglyzeridämien treten insbesondere unter PIs auf. Einige antiretrovirale Substanzen führen auch zu einer Senkung der Lipide (Colafigli 2008).

Von großem Interesse war 2008 eine Auswertung der D:A:D-Studie, die auf eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter Abacavir und DDI hinwies (Sabin 2008). Eine erhöhte Ereignisrate unter Abacavir fand sich auch bei retrospektiven Analysen der SMART-Studie sowie retrospektiven Auswertungen französischer und dänischer Arbeitsgruppen (Obel 2010). Nicht bestätigen konnte dies eine Metaanalyse der FDA von 26 randomisierten klinischen Studien an fast 10.000 Patienten – unter Abacavir-haltigen Therapien traten nicht mehr Infarkte auf als unter Abacavir-freien (Ding 2011).

Als mögliche Ursache für ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko werden inflammatorische Prozesse diskutiert (Lundgren 2008b). Weitere Auswertungen der D:A:D-Studie wiesen darauf hin, dass auch bei einigen PIs (Lopinavir, Indinavir) eine erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate vorliegen könnte. Bei den PIs ging das erhöhte Risiko mit einer Erhöhung klassischer Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) einher, die den Anstieg teilweise erklären kann. Bei NNRTIs, sowie einigen PIs (Nelfinavir, Saquinavir) und NRTIs (AZT, D4T, 3TC, Tenofovir) fand sich hingegen kein Anhalt für eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Worm 2010). Noch herrscht kein Konsens darüber, inwieweit dies therapeutische Konsequenzen haben soll (Kowalska 2010).

Neben der ART und den klassischen Risikofaktoren gibt es Hinweise dafür, dass die HIV-Infektion selbst zur vermehrter Atherosklerose und damit erhöhter Ereignisrate beiträgt. Studien zur subklinischen Atherosklerose lassen eine steigende Prävalenz der KHK bei HIV-Patienten vermuten (Lo 2010, Triant 2009). In der SMART-Studie wurde während Therapiepausen oberhalb einer CD4-Zellzahl von 350/μl im Vergleich zu kontinuierlicher ART eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse beob-

achtet (El-Sadr 2006). Als Ursache wird eine erhöhte proinflammatorische Aktivität diskutiert, die sich in erhöhten D-Dimeren und Interleukin-6 widerspiegelt (Kuller 2008). Als oberstes Ziel der ART gilt daher weiterhin die virologische Kontrolle der HIV-Infektion. Diese sollte durch eine Umstellung auf ein vermeintlich metabolisch günstigeres Therapieregime nicht gefährdet werden.

Unabhängig von ART haben HIV-Patienten ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil (Neumann 2003+2004a/b). Vor allem der Anteil der Raucher ist gegenüber der Normalbevölkerung fast dreifach erhöht. Die Prävention der KHK sollte sich an den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung (Gohlke 2004, Graham 2007 bzw. www.dgk.org/leitlinien; Tabelle 1) sowie an den EACS-Leitlinien (Lundgren 2008a) orientieren. Therapieoptionen der ART-induzierten Hyperlipidämie sind zunächst diätetische Maßnahmen, eine Umstellung der ART auf alternative Substanzen, aber auch Lipidsenker wie Statine (Dube 2003). Zu beachten ist, dass bei Kombinationen von Statinen mit anderen Substanzen ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyolysen besteht. Durch den gemeinsamen Abbauweg am Isoenzym 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom-P450-Systems, bzw. durch eine direkte Hemmung des Isoenzym (z. B. unter Ritonavir) können die Plasmaspiegel der Statine erhöht sein. Einen alternativen Abbauweg haben Pravastatin und Fluvastatin (Inhibition Cyp 2C9, siehe auch das Kapitel *Lipodystrophie*). Strukturierte Präventionsprogramme konnten zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils bei HIV-Patienten beitragen (Lima 2008).

Tabelle 1: Prävention der koronaren Herzerkrankung

- **Vollständiger** Nikotinverzicht
- Einstellung des LDL-Cholesterin
 - niedriges Risiko (0–1 Risikofaktoren): < 160 mg/dl
 - mittleres Risiko (2 oder mehr Risikofaktoren): < 130 mg/dl
 - hohes Risiko (u.a. KHK, pAVK, Diabetes mellitus): < 100 mg/dl
- Optimierung des Blutzuckers (HbA_{1c} < 6,5 %)
- moderate körperliche Betätigung (4–5 x / Woche 30–45 min)
- Gewichtsreduktion (Ziel-BMI: 21–25 kg/m²)
- Blutdruckoptimierung (systolisch: < 140 mm Hg, diastolisch < 90 mm Hg)

Bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sollte mindestens einmal pro Jahr ein Ruhe-EKG durchgeführt werden. Die KHK manifestiert sich klinisch in der Regel erst bei kritischen Gefäßstenosen von über 75 %. Bei symptomatischen Patienten sind eine ausführliche kardiologische Abklärung inklusive Ergometrie (Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, evtl. Belastungs-Myokardszintigrafie) und bei Nachweis einer Ischämie eine Koronarangiografie indiziert.

Bei manifester KHK sind Thrombozytenaggregationshemmer (ASS 100 mg/d, bei Intoleranz ADP-Rezeptor-Blocker, Leitsubstanz Clopidogrel 75 mg/d), β -Blocker, Statine und ggf. ACE-Hemmer indiziert (Dietz 2003 bzw. www.dgk.org/leitlinien). Symptomatisch kann die Therapie durch einen Kalziumantagonisten, ein Nitrat, Ranolazin und/oder Procoralan ergänzt werden.

Die Indikation zur interventionellen Revaskularisation (Koronarangiografie mit PTCA und Stentimplantation) sollte nach den geltenden Leitlinien analog zu nicht infizierten Patienten gestellt werden. Dazu zählt der apparative Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie sowie eine typische Klinik oder ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil. Die HIV-Infektion ist keine Kontraindikation für invasive kardiologische oder kardiochirurgische Maßnahmen. Studien über erfolgreiche Interventionen am Herzen bei HIV-Patienten, einschließlich Implantation von

Medikamenten-beschichteten Stents (DES) (Saporito 2005, Glazier 2006, Neumann 2010) sowie operativer Revaskularisation (Filsoufi 2006) sind ermutigend. Es gibt allerdings Hinweise für mehr Re-Stenosen nach DES und mehr „MACE“ (major adverse cardiac events) nach operativer Revaskularisation bei HIV-Patienten (Boccarda 2008, Ren 2009).

Chronische Herzinsuffizienz

Häufige Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz ist bei HIV-Patienten die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die mit einer Erweiterung und Kontraktionsstörung der Herzkammern einhergeht (Dakin 2006, Butt 2012). Als Ursache wird unter anderem eine chronische Myokarditis diskutiert. Viele opportunistische und nicht-opportunistische Erreger wurden bisher im Myokardgewebe nachgewiesen (Patel 1996, Wu 1992), auch HIV selbst. Angenommen wird darüber hinaus eine direkte myokardiale Schädigung durch das HI-Virus über gp120 sowie Zytokin-bedingte Apoptose (Fiala 2004). Auch Koinfektionen mit kardiotropen Viren (insbesondere Coxsackie B1-B5, Coxsackie A, Herpesviren, Influenza-, Adeno- und Echoviren), Bakterien (Streptokokken A, Staphylokokken, Enterokokken, Borrelia burgdorferi, Corynebakterium diphteriae, Mykobakterien, Treponema pallidum), Protozoen (Toxoplasmen, Trypanosoma cruzi), Parasiten (Trichinen, Echinokokken) und Pilze können zu einer Schädigung des Herzmuskels beitragen.

Darüber hinaus wurden dilatative Kardiomyopathien bei HIV-Patienten beschrieben, die durch Autoimmunreaktionen (α -Myosin-Antikörper), bei Ernährungsmangelzuständen und nach kardiotoxischen Medikamenten (u. a. Pentamidin, Interleukin-2, Doxorubicin) auftraten (Nosanchuk 2002). Es wird auch ein Zusammenhang zwischen NRTIs und kardialer Dysfunktion aufgrund mitochondrialer Toxizität (Lewis 2006, Purevjav 2007) diskutiert. Kürzlich wurde eine mit der Einnahme von Tenofovir einhergehende erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz berichtet (Choi 2011).

In der prä-HAART-Ära war die Herzinsuffizienz häufig; die Prävalenz lag bei 9–52 % (Ntseheke 2005) bei HIV-Patienten und 29 % bei Patienten mit AIDS (Levy 1989). Mittlerweile ist die Prävalenz der DCM gesunken. Sie lag in einer retrospektiven Untersuchung einer italienischen Kohorte bei 1,8 % (Pugliese 2000).

Eine Herzschwäche wird leider oft nicht erkannt. In einer prospektiven Studie an 416 ART-naiven HIV-Patienten ohne bekannte Herzerkrankung fand sich echokardiografisch in 17,7 % eine kardiale Dysfunktion (Twagirumukiza 2007). Insbesondere diastolische Funktionsstörungen fanden sich abhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren bei 48 % der Patienten in der HIV-HEART Studie (Reinsch 2010).

Eine Kardiomyopathie schließt neben der Dysfunktion der linken Herzhöhlen oft auch eine Dilatation und verminderte Kontraktion der rechten Herzhöhlen mit ein. Trotz dieses Zusammenhangs fand eine dänische Studie an 90 HIV-Patienten keine erhöhte Rate rechtsventrikulärer Funktionsstörungen (Kjaer 2006).

Die chronische Herzinsuffizienz wird klinisch diagnostiziert. Neben körperlicher Leistungsminderung sind Dyspnoe und Ödeme führend. Darüber hinaus können Nykturie, Husten (Asthma cardiale), eine periphere Zyanose sowie eine Gewichtszunahme auftreten. EKG, Röntgen-Thorax und eine transthorakale Echokardiografie führen weiter und bestätigen die klinische Verdachtsdiagnose.

Als Serumparameter zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung hat sich das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP bzw. NT-proBNP) mittlerweile auch bei HIV-Patienten bewährt (Neumann 2009). Die körperliche Belastbarkeit wird mittels 6-Minuten Gehstest, Belastungs-EKG oder Spiroergometrie gemessen. Bildgebende Diagnostik wie MRT oder CT kann weiterhelfen (Breuckmann 2007). Bleibt die Ursache weiter unklar, ist oft eine Myokardbiopsie erforderlich. Zur Verlaufsbeurteilung sollte bei

stabiler chronischer Herzinsuffizienz jährlich – in fortgeschrittenen Stadien halbjährlich – eine Echokardiografie und BNP-Bestimmung erfolgen.

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist unabhängig von der Ätiologie und orientiert sich an den Leitlinien für nicht HIV-infizierte Patienten (www.escardio.org). Regelmäßige körperliche Aktivität, Nikotinkarenz, Gewichtsnormalisierung und eine Begrenzung der Flüssigkeitszufuhr machen den Anfang.

Vermieden werden sollten NSAR, Antiarrhythmika und Kalziumantagonisten, die über eine negativ inotrope Wirkung die Herzinsuffizienz verschlechtern können.

Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz umfasst

- ab NYHA I: ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten (Beginn z. B. mit Ramipril 2 x 2,5 mg/d; steigern entsprechend Blutdruck und Nierenfunktion)
- ab NYHA II: β -Blocker (Einschleichen unter Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz, z. B. Carvedilol 2 x 3,125 mg/d; bei Verträglichkeit bis zur Höchstdosis: z. B. Carvedilol 2 x 25 mg/d), ggf. Digitalis und Diuretika
- ab NYHA III: Spironolacton (niedrig dosieren, z. B. 25 mg/d, unter Elektrolytkontrolle).

Eine aktuelle Studie weist darauf hin, dass eine Substitution von Eisen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel zu einer Verbesserung von Symptomen, Belastbarkeit und Lebensqualität beiträgt (Anker 2009). Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, COPD oder schlafbezogene Atemstörungen sind zu berücksichtigen. Eine kausale Therapie (z. B. Revaskularisation, Operation eines Vitiums, intensiviertere antimikrobielle Therapie bei opportunistischer Infektion, Vermeidung kardiotoxischer Medikamente (Sani 2008)) sollte stets Vorrang haben. Bei einer Ejektionsfraktion < 35 % kommt für einige Patienten ein automatischer implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (bzw. eine kardiale Resynchronisationstherapie bei einer QRS-Breite > 130 ms) in Frage. In Fallberichten ist auch der Einsatz von linksventrikulären Unterstützungssystemen und die Herztransplantation als Therapieoption bei HIV-Patienten beschrieben (Sims 2011). Dies sollte in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Die chronische Herzinsuffizienz hat eine jährliche Letalitätsrate von über 25 % bei NYHA III-IV). Während in Einzelfällen eine vollständige Erholung nach schwerer HIV-assoziiertes dilatativer Kardiomyopathie möglich ist (Fingerhood 2001, Tayal 2001), zeigte eine Studie eine deutlich schlechtere Prognose für HIV-assoziierte Kardiomyopathien im Vergleich zu dilatativen Kardiomyopathien anderer Genese (Felker 2000). Unklar ist bisher, wann es zu einer Erholung bzw. Verbesserung der kardialen Funktion kommt und welchen Einfluss ART dabei hat. Als hilfreich bei der Abschätzung der Prognose erwies sich die Bestimmung der kontraktile Reserve mittels Dobutamin – Stressechokardiographie (Wever-Pinzon 2011). Frühe Diagnose und konventionelle Therapie erscheinen derzeit als am ehesten geeignet um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Perikarderguss

Während ein Perikarderguss in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion in afrikanischen Kohorten weiterhin häufig anzutreffen ist (Sliwa 2011, Chillo 2012), lag die Prävalenz in einer deutschen Kohorte in der HIV-HEART Studie deutlich unter 1 % (Lind 2011).

Auch wenn der Großteil perikardialer Manifestationen asymptomatisch verläuft, reicht das Spektrum über die akute und chronische Perikarditis bis hin zur Pericarditis constrictiva und zur akuten Perikardtamponade (Park 2010, Silva-Cardoso 1999).

Als Ursache kommen HIV selbst, opportunistische Erreger, das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) sowie Neoplasien in Betracht. Die mit Abstand häufigste Ursache

in afrikanischen HIV-Kohorten ist die tuberkulöse Perikarditis (Reuter 2005). Beteiligungen des Perikards und des Epikards sind bei Kaposi-Sarkomen und Lymphomen möglich (Stotka 1989).

Diagnostisch können im EKG als Hinweis für eine Perikarditis konkav-bogige ST-Hebungen oder eine Niedervoltage gefunden werden. Diagnostischer Goldstandard ist die Echokardiografie. HIV-unabhängige Differentialdiagnosen umfassen Urämie, Trauma, Radiatio oder Medikamente, aber auch parakardiale Fettanreicherungen im Rahmen des Lipodystrophie-Syndroms (Neumann 2002c). Bei Verdacht auf Neoplasien ist eine Computertomografie und/oder Kernspintomografie indiziert. Therapieoptionen sind die Therapie der auslösenden Ursache, nicht-steroidale Antirheumatika und Colchicin sowie die Punktion und chirurgische Perikardfensterung bei symptomatischen Patienten, Tamponade und rezidivierendem Perikarderguss.

Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind nicht selten medikamentös bedingt. Efavirenz (Castillo 2002) oder Pls (Ly 2007) sowie Kombinationstherapien mit Methadon stehen im Verdacht, die QT-Zeit zu verlängern und „Torsade de pointes“-Tachykardien auszulösen. Im Rahmen der HIV-HEART-Studie wurde eine QT-Verlängerung in 20 % gefunden, allerdings ohne Zusammenhang mit ART (Reinsch 2009). In einer weiteren prospektiven Studie bestand ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Therapie mit Pls und QT-Verlängerung (Charbit 2009). Beim Ansetzen bzw. Umstellen von Medikamenten mit Einfluss auf die QT-Zeit empfiehlt es sich, zu Therapiebeginn das Ruhe-EKG regelmäßig (z.B. nach 1, 3 und 6 Wochen sowie in halbjährlichen Abständen) zu kontrollieren. Eine Liste in Frage kommender Medikamente findet man unter <http://www.azcert.org>.

Bei Herzrhythmusstörungen sollten mehrmals täglich Blutzucker und Elektrolyte bestimmt und Elektrolytverschiebungen ausgeglichen werden; bei Torsaden ist akut Magnesiumsulfat (2 g i.v.) bzw. die elektrische Kardioversion indiziert. Bei chronischer Herzinsuffizienz und Myokarditis besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod (Lanjewar 2006). Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen wurden weiterhin im Rahmen eines IRIS beobachtet (Rogers 2008). Sinusarrest, Überleitungsstörungen und Leitungsblöcke sind unter Lopinavir/r und in Kombination mit Atazanavir beschrieben (Chaubey 2009, Rathbun 2009).

CAVE: Das seit Anfang 2010 in Deutschland neu auf dem Markt befindliche Dronedaron ist ein Antiarrhythmikum der Klasse III. Es kann bei Vorhofflimmern zur Frequenzsenkung und Erhaltung des Sinusrhythmus indiziert sein (strenge Indikationsstellung durch Kardiologen). Eine Kontraindikation ist die gleichzeitige Therapie mit Cyp3A4-Inhibitoren wie z.B. Ritonavir.

Herzklappenerkrankungen / Endokarditis

Infektiöse Herzklappenerkrankungen bei HIV-Patienten sind meist bakteriell oder mykotisch bedingt. Häufigster Erreger ist *Staphylococcus aureus*, der 75 % aller bakteriellen Endokarditiden verursacht; außerdem *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* (Currie 1995). Mykosen mit *Aspergillus fumigatus*, *Candida species* und *Cryptococcus neoformans* sind bei Drogenkonsumenten möglich.

Intravenöser Drogenkonsum und HIV-Infektion erhöhen das Endokarditisrisiko um ein Vielfaches. Vorschädigung des Herzens, Virulenz der Erreger und Abwehrlage bestimmen das Krankheitsbild, da die Schädigung der Herzklappen bei einer infektiösen Endokarditis auch aus der Immunreaktion des Organismus resultiert. In einer

retrospektiven Untersuchung von *Staphylococcus aureus*-Endokarditiden zeigte sich – bei kleiner Patientenzahl – keine schlechtere Prognose bei HIV-Patienten (Fernandez 2009). Zu den Symptomen zählen Fieber (90 %), Schwäche, verstärktes Schwitzen, Appetitlosigkeit, neue Herzgeräusche sowie Petechien (30 %). Bei klinischem Verdacht sollten wiederholt Blutkulturen angelegt werden. Trotz zum Teil atypischer Befunde bei reduzierter Immunantwort ist die transösophageale Echokardiografie wegweisend (Letts 2004). Sie ist bei Vegetationen, vor allem im Bereich der Mitralklappe, der transthorakalen Echokardiografie überlegen (Bayer 1998). Da der Erregernachweis oft schwierig ist, muss bei begründeter Verdachtsdiagnose (Duke-Kriterien) auch ohne positive Blutkultur mit der Therapie begonnen werden. Eine antibiotische Prophylaxe (z.B. Amoxicillin 2 g p.o.) der Endokarditis ist bei Eingriffen, bei denen Bakterien ins Blut gelangen können, bei einem eng umschriebenen Personenkreis erforderlich, siehe <http://www.dgk.org/leitlinien>.

HIV-assoziierte Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Rahmen der HIV-Infektion kann komplizierend eine pulmonale Hypertonie auftreten, die histologisch und klinisch der idiopathischen Pulmonalen Arteriellen Hypertonie (iPAH) ähnelt. Die HIV-Infektion wurde als eine Ursache in die Klassifikation der pulmonalen Hypertonie aufgenommen (Evian-Klassifikation, Simonneau 2009), die als mittlerer Pulmonalarteriendruck >25 mmHg in Ruhe definiert ist (Badesch 2009). In neueren Studien lag die Prävalenz der HIV-assoziierten PAH bei 0,45 % (Sitbon 2008), die Inzidenz bei ca. 1/1.000 HIV-Patienten/Jahr. Verglichen mit anderen Ursachen der PAH ist die HIV-assoziierte PAH mit einer schlechteren Prognose behaftet.

Die Ätiologie der PAH bei HIV beruht grundsätzlich wie bei der idiopathischen PAH auf einer Kombination aus Vasokonstriktion und vaskulärem Remodelling mit endothelialer Dysfunktion, Proliferation von Endothel und glatten Muskelzellen und schließlich Gefäßobliteration und Rarefizierung des Gefäßbettes. Da die Mehrheit der HIV-Patienten keine pulmonale Hypertonie entwickelt, ist von einer multifaktoriellen Genese mit einer genetischen Prädisposition auszugehen. Trigger sind inflammatorische Prozesse, die durch HIV-Proteine wie Tat, gp120 und insbesondere Nef unterhalten werden (Hassoun 2009). Die pulmonale Hypertonie bewirkt eine Nachlastserhöhung des rechten Ventrikels mit in der Folge rechtsventrikulärer Hypertrophie, Dilatation und schließlich Herzinsuffizienz.

In einer prospektiven Untersuchung waren Frauen im Verhältnis 1:1,4 etwas häufiger von der HIV-assoziierten PAH betroffen. IVDU war in einem systematischen Review mit 53 % der häufigste Transmissionsweg bei Patienten mit HIV-assoziiierter PAH (Reinsch 2008, Krings 2007). Pathogenetisch konnte dies durch eine Verstärkung der endothelialen Dysfunktion und der Proliferation glatter Muskelzellen an pulmonalen Gefäßen von HIV-Patienten durch Kokain erklärt werden (Dhillon 2010). Das Leitsymptom der HIV-assoziierten PAH ist die Belastungsdyspnoe. Bei Diagnosestellung sind ca. 2/3 der Patienten bereits den fortgeschrittenen NYHA Stadien III und IV zuzuordnen. Weitere Symptome (in absteigender Häufigkeit) sind Unterschenkelödeme, (trockener) Husten, Synkope, Brustschmerzen sowie Müdigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl.

Klinisch imponieren Zeichen der rechtsführenden Herzinsuffizienz mit Ödemen, Hepatomegalie, gestauten Halsvenen, Tachykardie, Zyanose und hepatojugulärem Reflux. Auskultatorisch kann eine gespaltener 2. Herzton mit Betonung des Pulmonalisanteils sowie ein Systolikum rechtsparasternal als Hinweis für eine Trikuspidalklappeninsuffizienz beobachtet werden.

Bei klinischem Verdacht (Dyspnoe, Ödeme) sollte die weiterführende Diagnostik bei

HIV-infizierten Patienten auch die Verdachtsdiagnose pulmonale Hypertonie berücksichtigen. EKG und Röntgen-Thorax liefern indirekte Zeichen. Häufige EKG-Befunde sind Rechtsachsenabweichung, Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie und Rechtsschenkelblock. Im Röntgen-Thorax können Kardiomegalie, Erweiterung der Pulmonalarterien und Verlängerung der retrosternalen Kontaktfläche weitere Hinweise liefern. Mittels transthorakaler Echokardiographie kann der systolische Pulmonalarteriendruck (sPAP) abgeschätzt und die rechtsseitigen Herzhöhlen in Funktion und Größe beurteilt werden. Bei erhöhtem sPAP und Rechtsherzbelastungszeichen besteht der dringende Verdacht auf eine PAH. Eine Abklärung mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung und Reversibilitätstestung ist in diesem Fall indiziert. Bevor die Diagnose HIV-assoziierte PAH gestellt wird, sollten andere Ursachen der PH ausgeschlossen sein. Hier ist in der Regel eine weitere Diagnostik mittels Angio-CT, Ventilations-Perfusionsszintigraphie und Lungenfunktionstestung erforderlich. Zur Objektivierung der Belastbarkeit hat sich – insbesondere auch zur Verlaufsbeurteilung – der 6-Minuten-Gehtest bewährt.

Mehrere retrospektive Untersuchungen zeigten positive Effekt sowohl durch Therapie der PAH als auch durch ART auf die Prognose von Patienten mit HIV-assoziiierter PAH (Zuber 2004, Cicalini 2009, Degano 2010). Bei HIV-assoziiierter PAH soll daher immer eine ART erwogen werden; auch unabhängig von CD4-Zellzahl und Erkrankungsstadium.

Bezüglich der Therapie der PAH werden allgemeine von spezifischen Maßnahmen unterschieden. Zu den allgemeinen gehören Diuretika, orale Antikoagulation (INR 2–3), Sauerstoff, ggf. Digitalis und Rehabilitation. Weiterhin sollten starke körperliche Belastung, Pneumonien und Schwangerschaften vermieden werden.

Die spezifisch medikamentöse Therapie richtet sich ähnlich der Therapie der Herzinsuffizienz nach dem funktionellem Status in Analogie zur NYHA-Klassifikation. Die Therapie der HIV-assoziierten PAH erfolgt analog zur Therapie der idiopathischen PAH. Die aktuellen Behandlungsempfehlungen beruhen auf Ergebnissen der Konsensuskonferenz zur pulmonalen Hypertonie in Dana Point 2008 (Barst 2009). Aktuell besteht keine Behandlungsempfehlung für Patienten mit normaler Belastbarkeit und ohne Dyspnoe in WHO Klasse I.

Für Patienten in WHO Klasse II umfasst die Therapie die oral verfügbaren Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) Bosentan und Ambrisentan sowie den Phosphodiesterase-V-Inhibitor (PDE5I) Sildenafil (Empfehlungsgrad A). Bei Sildenafil ist eine vorsichtige Dosierung erforderlich, da durch PI (i.e. Ritonavir) die Plasmaspiegel deutlich ansteigen können (Chinello 2012). Bosentan ist der einzige Wirkstoff, der in einer kleinen prospektiven Studie bei HIV-assoziiierter PAH mit positivem Ergebnis untersucht wurde (Sitbon 2004, Degano 2009). Eine Alternative ist Tadalafil (Empfehlungsgrad B).

Für Patienten in WHO Klasse III kommen Prostazyklinanaloga (per inhalationem, subkutan, intravenös) als weitere Alternativen in Frage. Aufgrund der fehlenden oralen Applikationsform ist die Therapie aufwendiger und bedarf der Schulung der Patienten.

Für Patienten in WHO Klasse IV ist Epoprostenol intravenös die Therapie der 1. Wahl. Für Epoprostenol i.v. wurde in prospektiven Studien ein günstiger Effekt auf die Prognose bei PAH gezeigt (Rubin 1990, Barst 1996).

Vor dem Einsatz einer spezifischen vasoaktiven Therapie bei PAH ist die Vaso-reaktivitätstestung in den Leitlinien festgeschrieben. Bei Ansprechen auf NO oder Epoprostenol (Abfall des mittleren PA-Drucks um mindestens 10 mmHg auf Werte \leq 40 mmHg bei erhaltenem oder gesteigertem Herzindex) ist die Therapie mit Kalziumkanal-Blockern z.B. Diltiazem 3 x 90 mg die Therapie der Wahl. Ein Ansprechen auf die akute Vasoreaktivitätstestung und Langzeiterfolg mit Kalziumantagonisten

wurde in einer aktuellen Studie bei 1,6 % der Patienten mit HIV-PAH beobachtet (Montani 2010).

Bei inadäquater klinischer Verbesserung bzw. progredienten Symptomen werden zunehmend Kombinationstherapien eingesetzt. Die Indikationsstellung sollte auch angesichts der hohen Kosten spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Weitere kardiale Komplikationen

Neoplasien des Herzens sind bei HIV-infizierten Patienten selten und treten vorwiegend in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf (Khan 2004, Iwahashi 2005). Daneben sind auch Vaskulitiden und Perivaskulitiden möglich.

Tabelle 2: Kardiale Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten

Perikardiale Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Perikarderguss/-tamponade • Perikarditis (viral, bakteriell, mykotisch) • Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome)
Myokardiale Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • HIV-assoziierte dilatative Kardiomyopathie • Myokarditis (akut oder chronisch) • nicht entzündliche myokardiale Nekrose • Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome) • Medikamentennebenwirkungen (insbesondere NRTIs)
Endokardiale Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Infektiöse Endokarditis (bakteriell, mykotisch) • Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis
Vaskuläre Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Atherosklerose, KHK • Vaskulitis, Perivaskulitis • Pulmonale Hypertension (Cor pulmonale)

Literatur

- Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436-2448.
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S55-S66.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S78-S84.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296-302.
- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2946-48.
- Breckmann F, Nassenstein K, Kondratieva J, et al. MR characterization of cardiac abnormalities in HIV+ individuals with increased BNP levels. *Eur J Med Res* 2007;12:185-90.
- Boccaro F, Cohen A, Di AE, et al. Coronary artery bypass graft in HIV-infected patients: a multicenter case control study. *Curr HIV Res* 2008, 6:59-64.
- Butt AA, Chang CC, Kuller L, et al. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:737-743.
- Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and torsade de pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother* 2002, 26:1006-8.
- Charbit B, Rosier A, Bollens D, et al. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 2009, 67:76-82.
- Chaubey SK, Sinha AK, Phillips E, Russell DB, Falhammar H. Transient cardiac arrhythmias related to lopinavir/ritonavir in two patients with HIV infection. *Sex Health* 2009, 6:254-257.

- Chillo P, Bakari M, Lwakatare J. Echocardiographic diagnoses in HIV-infected patients presenting with cardiac symptoms at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23:1-8.
- Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Petrosillo N. Sildenafil Plasma Concentrations in Two HIV Patients with Pulmonary Hypertension Treated with Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors. *Curr HIV Res* 2012; 10:162-164.
- Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; 25:1289-1298.
- Cicalini S, Chinello P, Grilli E, Petrosillo N. Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients: a review of the literature. *Curr HIV Res* 2009; 7:589-596.
- Colafigli M, Di Giambenedetto S, Bracciale L. Cardiovascular risk score change in HIV-1 infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen. *HIV Med* 2008; 9:172-9.
- Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, et al. A review of endocarditis in AIDS and HIV infection. *Eur Heart J* 1995; 16: 15-8.
- Dakin CL, O Connor CA, Patsdaughter CA. HAART to heart: HIV-related cardiomyopathy and other cardiovascular complications. *AACN Clin Issues* 2006; 17:18-29.
- Degano B, Yaici A, Le PJ, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:92-98.
- Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24:67-75.
- Dhillon NK, Li F, Xue B, et al. Effect of Cocaine on HIV-mediated Pulmonary Endothelial and Smooth Muscle Dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010.
- Dietz R, Rauch B. Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol.* 2003; 92: 501-21.
- Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C. No association of myocardial infarction with ABC use: An FDA meta-analysis, Abstract 808, 18th CROI 2011, Boston.
- Dube MP, Stein JH, Aberg JA. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the IDSA and the Adult ACTG. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-27.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-2296.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000, 342: 1077-84.
- Fernandez Guerrero ML, Gonzalez Lopez JJ, Goyenechea A, Fraile J, de GM. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:1-22.
- Fiala M, Popik W, Qiao JH, et al. HIV-1 induced cardiomyopathy by cardiomyocyte invasion and gp120, Tat, and cytokine apoptotic signaling. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4:97-107.
- Filsoufi F, Salzberg SP, Harbou KT, Neibart E, Adams DH. Excellent outcomes of cardiac surgery in patients infected with HIV in the current era. *Clin Infect Dis* 2006; 43:532-6.
- Fingerhood M. Full recovery from severe dilated cardiomyopathy in an HIV-infected patient. *AIDS Read* 2001; 11: 333-5.
- Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
- Glazier JJ, Spears JR, Murphy MC. Interventional approach to recurrent myocardial infarction in HIV-1 infection. *J Interv Cardiol* 2006; 19:93-8.
- Gohlke H, Kübler W, Mathes P, et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 2004; 93 Suppl 2:II43-5.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-2414.
- Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S10-S19.
- Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, et al. Cardiac tumor as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Circ J* 2005; 69: 243-5.
- Khan NU, Ahmed S, Wagner P, et al. Cardiac involvement in non-Hodgkin s lymphoma: with and without HIV infection. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 477-81.
- Kjaer A, Lebeck AM, Gerstoft J, et al. Right ventricular volume and mass determined by cine magnetic resonance imaging in HIV patients with possible right ventricular dysfunction. *Angiology* 2006;57:341-6
- Kowalska J, Kirk O, Mocroft A, et al. Implementing the number needed to harm in clinical practice: risk of myocardial infarction in HIV-1-infected patients treated with abacavir. *HIV Med* 2010, 11:200-8.
- Krings P, Konorza T, Neumann T, Erbel R. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: a systematic review of the literature comprising 192 cases. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(Supplement 2):S63-S69.
- Kuller LH, Tracy R, Bellosso W et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5:e203.
- Lanjewar DN, Agale SV, Chitale AR, Joshh SR. Sudden death due to cardiac toxoplasmosis. *J Assoc Physicians India* 2006; 54:244-5.
- Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-30

- Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:363-7.
- Letts DP, Lopez-Candales A. Atypical echocardiographic findings of endocarditis in an immunocompromised patient. *Echocardiography* 2004; 21: 715-9.
- Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989; 63:86-89.
- Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH, et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS* 2006;20:675-84.
- Lima EM, Gualandro DM, Yu PC, et al. Cardiovascular prevention in HIV patients: Results form a successful intervention program. *Atherosclerosis* 2008
- Lind A, Reinsch N, Neuhaus K, et al. Pericardial effusion of HIV-infected patients? Results of a prospective multicenter cohort study in the era of antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2011; 16:480-483.
- Lo J, Abbasa S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 2010, 24:243-253.
- Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008a; 72-81.
- Lundgren JD, Neuhaus J, Babiker A, et al. Strategies for management of antiretroviral therapy. *AIDS* 2008b; 22:F17-24.
- Ly T, Ruiz ME. Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44: e67-8
- Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010, 31:1898-1907.
- Neumann T, Ross B, Hengge UR, et al. Kardiale Manifestationen der HIV-Infektion. *Med Klin* 2002a; 97: 659-65.
- Neumann T, Canbay A, Barkhausen M, et al. Paracardial lipodystrophy versus pericardial effusion in HIV positive patients. *Heart* 2002b; 87: e4.
- Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part I: Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res* 2003; 8: 229-35.
- Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part II: Gender differences. *Eur J Med Res* 2004a; 9: 55-60.
- Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part III: Age differences. *Eur J Med Res* 2004b, 9: 267-72.
- Neumann T, Reinsch N, Neuhaus K, et al. [BNP in HIV-infected patients]. *Herz* 2009; 34:634-640.
- Neumann T, Lulsdorf KA, Krings P, Reinsch N, Erbel R. Coronary artery disease in HIV-infected subjects: Results of 101 coronary angiographies. *Herz* 2010.
- Ntsekhe M, Hakim J. Impact of human immunodeficiency virus infection on cardiovascular disease in Africa. *Circulation* 2005; 112:3602-3607
- Nosanchuk JD. Fungal myocarditis. *Front Biosci* 2002; 7: d1423-38.
- Obel N, Farkas DK, Kronborg G, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med* 2010, 11:130-136.
- Patel RC, Frishman WH. Cardiac involvement in HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1493-512.
- Park YI, Sir JJ, Park SW, et al. Acute idiopathic hemorrhagic pericarditis with cardiac tamponade as the initial presentation of acquired immune deficiency syndrome. *Yonsei Med J* 2010, 51:273-275.
- Pruznak AM, Hong-Brown L, Lantry R, et al. Skeletal and cardiac myopathy in HIV-1 transgenic rats. *Am J Physiol Metab.* 2008;295:E964-73
- Pugliese A, Isnardi D, Saini A, Scarabelli T, Raddino R, Torre D. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000, 40:282-284.
- Purevjav E, Nelson DP, Varela JJ, et al. Myocardial fas ligand expression increases susceptibility to AZT-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:255-63.
- Rangasetty UC, Rahman AM, Hussain N. Reversible right ventricular dysfunction in patients with HIV infection. *South Med J* 2006;99:274-8
- Rathbun CR, Liedtke MD, Blevins SM, et al. Electrocardiogram abnormalities with atazanavir and lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2009, 10:328-336.
- Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. *HIV Med* 2008; 9:550-556.
- Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials* 2009, 10:261-268.
- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Prevalence of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials* 2010; 11:156-162.
- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:267-274.
- Ren X, Triletskaya M, Kwan DM, Nguyen K, Shaw RE, Hui PY. Comparison of outcomes using bare metal versus drug-eluting stents in coronary artery disease patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 2009, 104:216-222.
- Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. *Epidemiol Infect* 2005;133:393-9.
- Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM, Kanno M, Mehra MR. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2008, 83:1275-1279.

- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:485-491.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study. *Lancet* 2008; 371:1417-1426.
- Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120:77-87.
- Saporito F, Micari A, Raffa S, et al. Acute myocardial infarction and rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty in a young HIV – infected patient. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 376-8.
- Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1999; 115: 418-22.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S43-S54.
- Sims DB, Uriel N, Gonzalez-Costello J, et al. Human immunodeficiency virus infection and left ventricular assist devices: a case series. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1060-1064.
- Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1212-1217.
- Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108-113.
- Sliwa K, Carrington MJ, Becker A, Thienemann F, Ntsekhe M, Stewart S. Contribution of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic to de novo presentations of heart disease in the Heart of Soweto Study cohort. *Eur Heart J* 2011.
- Stotka JL, Good CB, Downer WR, et al. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in AIDS. *Chest* 1989; 95: 1359-61.
- Tayal SC, Ghosh SK, Raich D. Asymptomatic HIV patient with cardiomyopathy and nephropathy: case report and literature review. *J Infect* 2001; 42: 288-90.
- Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J AIDS* 2009, 51:268-273.
- Twagirumukiza M, Nkeramihigo E, Seminega B, Gasakure E, Boccara F, Barbaro G. Prevalence of dilated cardiomyopathy in HIV-infected African patients not receiving HAART: a multicenter, observational, prospective, cohort study in Rwanda. *Curr HIV Res* 2007;5:129-37.
- Wever-Pinzon O, Bangalore S, Romero J, Silva EJ, Chaudhry FA. Inotropic contractile reserve can risk-stratify patients with HIV cardiomyopathy: a dobutamine stress echocardiography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:1231-1238.
- Worm SW, De Wit S, Weber R, et al. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the data collection on adverse events of anti-hiv drugs (D:A:D Study). *Circulation* 2009, 17;119:805-811
- Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201:318-330.
- Wu TC, Pizzorno MC, Hayward GS, et al. In situ detection of human cytomegalovirus immediate-early gene transcripts within cardiac myocytes of patients with HIV-associated cardiomyopathy. *AIDS* 1992; 6: 777-85.
- Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1178-1185.

32. HIV und Lungenerkrankungen

BERNHARD SCHAAF, MARTIN HOWER

In der alternden HIV-Population bestimmen Komorbiditäten immer mehr die Prognose. Das Spektrum der Lungenerkrankungen umfasst HIV-typische Komplikationen wie Tuberkulose, PCP, bakterielle Pneumonien, Lymphome und pulmonalen Hypertonus, aber eben auch Jedermann-Probleme wie vor allem die akute Bronchitis, sowie Asthma, COPD, Bronchialkarzinome und die Lungenfibrose (Tabelle 1). Unter ART sind klassische Erkrankungen wie die PCP und TBC seltener geworden – die pulmonal bedingte Mortalität ist daher dramatisch gefallen (Grubb 2006, Morris 2011). HIV beeinflusst auch in frühen Stadien die angeborene Immunität (z.B. Toll-like Rezeptoren), wodurch das Risiko für Pneumonien erklärt wird (Morris 2011). Bei fortgeschrittenem Immundefekt müssen viele Differentialdiagnosen bedacht werden. Anamnestische und klinische Hinweise sind oft wegweisend. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Differentialdiagnosen bei respiratorischen Beschwerden. Zur PCP, Mykobakteriosen, Aspergillose, CMV und pulmonalen Hypertonie finden sich in diesem Buch weiterführende Kapitel.

Tabelle 1: Pulmonale Komplikationen bei Patienten mit HIV-Infektion

Infektionen	Neoplasien	Andere
Pneumocystis jiroveci	Kaposi-Sarkom	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
	Non-Hodgkin-Lymphom	Unspezifische interstitielle Pneumonie
Bakterien	Hodgkin-Lymphom	Kryptogen organisierende Pneumonie
<i>S. pneumoniae</i>	Bronchialkarzinom	Pulmonale Hypertonie
<i>S. aureus</i>		COPD
<i>H. influenzae</i>		Bronchiale Hyperreagibilität
<i>B. catarrhalis</i>		
<i>P. aeruginosa</i>		Komplikationen unter ART
<i>Rhodococcus equi</i>		Dyspnoe + Husten als Hypersensitivitätsreaktion (ABC)
<i>Nocardia asteroides</i>		Dyspnoe + Tachypnoe bei Laktatazidose
Mykobakterien		Pneumonie unter T-20
<i>M. tuberculosis</i>		Infiltrate, Lymphknoten und/oder Fieber
Atypische Mykobakterien		als Immunrekonstitutionssyndrom
Andere		
Cytomegalovirus		
<i>Aspergillus</i> spp.		
<i>Cryptococc. neoformans</i>		
<i>Histoplasma capsulatum</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		

Anamnese

Die wichtigste Frage: Wie ist der Immunstatus? Die CD4-Zellzahl ist ein exzellenter Indikator des individuellen Risikos für opportunistische Infektionen (OIs). Wichtiger als der Nadir ist die aktuelle CD4-Zellzahl. OIs sind bei CD4-Zellen über 200/ μ l sehr unwahrscheinlich – zu erwarten sind eher die akute Bronchitis und die bakterielle Pneumonie. Ausnahme ist die Tuberkulose, die in mehr als 50 % oberhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l auftritt (Wood 2000, Lange 2004).

Unter 200 CD4-Zellen/ μ l ist die PCP *die* typische Komplikation, allerdings sind auch hier bakterielle Pneumonien häufiger. Pulmonale Kaposi-Sarkome und *Toxoplasma gondii*-Infektionen sind eine Rarität und werden meist unter 100 CD4-Zellen/ μ l diagnostiziert. Unter 50 CD4-Zellen/ μ l treten CMV-Infektionen (häufig in Kombination mit PCP), invasiv pulmonale Aspergillosen (meist hämatogene Streuung), atypische Mykobakteriosen und endemische Pilzinfektionen (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) auf. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt kann die Lungeninfektion Ausdruck einer Manifestation einer systemischen Infektion (z.B. Aspergillus-, Candida-Sepsis) sein. Ein rasches, invasives diagnostisches Vorgehen ist bei unter 200 CD4-Zellen/ μ l indiziert.

Welche Vorerkrankungen bestehen? Wer einmal eine PCP hatte, hat ein höheres Risiko, wieder eine zu bekommen. Auch Patienten mit HIV und COPD haben „normale“ Infektexazerbationen.

Welche Prophylaxe nimmt der Patient? Eine regelmäßige Cotrimoxazol-Einnahme macht eine PCP unwahrscheinlich. Möglicherweise wird auch das Risiko bakterieller Pneumonien reduziert (Beck 2001). Bei Pentamidin-Inhalation ist dagegen mit atypischen, oft apikal betonten Manifestationen einer PCP zu rechnen.

Wurde kürzlich mit einer ART begonnen? Pulmonale Symptome und Fieber treten im Rahmen eines IRIS auf (siehe *AIDS-Kapitel*). Die bei vorheriger HLA-Testung inzwischen seltene HSR unter Abacavir manifestiert sich häufig mit Dyspnoe (13 %), Husten (27 %) und Pharyngitis (13 %) (Keiser 2003). Mitunter finden sich sogar pulmonale Infiltrate. T-20 scheint, zumindest unter Rauchern, das Risiko bakterieller Pneumonien zu erhöhen. Andererseits können eine unklare Dyspnoe und Tachypnoe ohne Infiltrate auch Ausdruck einer durch NRTIs verursachten Laktatazidose sein.

Ist der Patient Raucher? HIV-Patienten rauchen häufiger als HIV-negative Personen (Crothers 2011). Rauchen begünstigt ein lokales Immundefizit im Kompartiment Lunge mit niedrigeren alveolären CD4-Zellzahlen, niedrigeren Zytokinspiegeln (Wewers 1998) und reduzierter Phagozytosefähigkeit (Elssner 2004). Sowohl die bakterielle Pneumonie und die PCP als auch Asthma, COPD und Lungenkarzinome sind bei HIV-infizierten Rauchern häufiger (Hirschtick 1996, Crothers 2011); die Prognose ist auch unter ART schlechter (Feldman 2006). Die Motivation zur Nikotinkarenz ist daher in der HIV-Sprechstunde eine wichtige ärztliche Aufgabe. Durch Studien belegt und Erfolg versprechend sind die Teilnahme an Motivationsgruppen, Nikotinersatz, Bupropion (Interaktionen z. B. Ritonavir!) und Vareniclin (cave: Psyche/Suizidalität).

Woher kommt der Patient? Histoplasmose und Kokzidioidomykose sind in einigen Teilen der USA verbreiteter als die PCP, hierzulande dagegen Raritäten. In Südostasien sind Kryptokokken sehr häufig, bei afrikanischen Migranten und Patienten aus dem ehemaligen Ostblock spielt die Tuberkulose eine größere Rolle.

Welcher HIV-Ansteckungsweg liegt vor? Konsumenten intravenöser Drogen haben häufiger eine bakterielle Pneumonie oder eine Tuberkulose (Hirschtick 1995). Pulmonale Kaposi-Sarkome finden sich fast ausschließlich bei MSM.

Wie sind die Beschwerden? Typischerweise haben PCP-Patienten Dyspnoe und einen nicht produktiven, trockenen Husten. Stark verfärbter Auswurf spricht eher für eine bakterielle Genese oder für Koinfektionen. Die bakterielle Pneumonie beginnt typischerweise akut, während Patienten mit PCP im Mittel schon 28 Tage Symptome verspüren bevor ein Arzt aufgesucht wird (Kovasc 1984).

Wie sieht das Röntgen-Bild aus? Siehe dazu die folgende Tabelle.

Tabelle 2: Wie sieht das Röntgen-Bild aus?

Röntgen Thorax	Typische Differentialdiagnose
Unauffällig	PCP, Asthma, KS der großen Atemwege
Fokale Infiltrate	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, Lymphome, Pilze, BC
Multifokale Infiltrate	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, PCP, KS
Diffuse Infiltrate	PCP (zentral betont), CMV, KS, LIP, Herzinsuffizienz, Pilze
Miliares Bild	Mykobakteriose, Pilze
Pneumothorax	PCP
Kaverne	Mykobakteriose (CD4-Zellen > 200), Bakterieller Abszess (Staphylokokken, Pseudomonas), BC
Zyste	PCP, Pilze
Pleuraerguss	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, KS, Lymphom, Herzinsuffizienz
Bihiläre Lymphadenopathie	Mykobakteriose, KS, Sarkoidose

KS = Kaposi-Sarkom, PCP = Pneumocystis-Pneumonie, LIP = Lymphoide interstitielle Pneumonie, BC = Bronchialkarzinom

Pulmonale Komplikationen und Komorbidität

COPD, Bronchialkarzinom, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose und pulmonale Infektionen sind bei HIV-Patienten insgesamt häufiger (Crothers 2011). Unter ART sind pulmonale Infektionen seltener geworden, nichtinfektiöse Komplikationen gewinnen an Bedeutung (Crothers 2011, Morris 2011).

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien sind bei HIV-Patienten häufiger (Crothers 2011), führen durch Narbenbildung oft zu einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion (Alison 2000) und verschlechtern die Langzeitprognose (Osmond 1999). Die Häufigkeit steigt mit zunehmender Immunsuppression und dem Alter. Mehr als eine bakterielle Pneumonie im Jahr gilt als AIDS-definierend. Durch ART sinken die Raten deutlich (Jeffrey 2000, Grau 2005, Madeddu 2009, Crothers 2011). Ein symptomarmer Verlauf mit normaler Leukozytenzahl (Feldman 1999) ist bei HIV-Patienten häufiger. Unter 200 CD4-Zellen/µl kommt es vermehrt zu multifokalen und interstitiellen Verläufen bei Pneumokokkeninfektion (Rizzi 2008). Wichtig für die Risikostratifizierung ist neben dem üblichen CRB-65 Score (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, > 65 years, Lim 2003) die CD4-Zellzahl. Auch vermeintlich leicht erkrankte Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/µl haben eine mehr als sechsfach erhöhte Mortalität und sollten stationär behandelt werden (Cordero 2000). Zu Erregern und Therapie siehe das *AIDS-Kapitel*.

Die Pneumokokkenimpfung (Polysaccharid-Impfstoff) wird von der STIKO empfohlen. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200/µl ist ein Benefit jedoch nicht bewiesen. In einer Studie mit einem 7-valent Pneumokokken Konjugat-Impfstoff konnte eine Effektivität von 74 %, in einer Subgruppe von Patienten <200 CD4 Zellen/µl von 86 % gezeigt werden (French 2010). Aufgrund der häufigen bakteriellen Sekundärinfektionen ist auch die jährliche Influenzaimpfung (STIKO Empfehlung) ratsam.

Welche Diagnostik ist bei pulmonalen Infiltraten sinnvoll?

Die Diagnostik richtet sich nach dem HIV-Stadium und dem erwarteten Erregerspektrum. Bei CD4-Zellen von mehr als 200/µl ist eine kalkulierte Antibiotikatherapie gerechtfertigt. Da die Bakteriämierate mit 25–60 % höher als bei immunkompeten-

ten Patienten liegt (Miller 1994), werden bei stationär behandelten Patienten vor Therapie zwei Blutkulturen und eine mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchung (evtl. inklusive Mykobakterien) empfohlen.

Unterhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l wird, wenn ohne Zeitverzögerung möglich, primär die bronchoskopische Diagnostik empfohlen (Dalhoff 2002). Die Trefferquote liegt bei HIV-Patienten mit Lungeninfiltraten bei 55–70 % und steigt auf 89–90 %, wenn alle Techniken einschließlich der transbronchialen Biopsie kombiniert werden (Cadranel 1995). Die Sensitivität der BAL liegt bei bakteriellen Pneumonien ohne Vorbehandlung bei 60–70 %, bei PCP bei 85–100 % (Baughman 1994). Bei Verdacht auf PCP wird die transbronchiale Biopsie nur empfohlen, wenn die Erstdiagnostik negativ blieb oder die Infektion unter Prophylaxe auftrat (Dalhoff 2002).

Bei klinischem Verdacht oder schwerer Pneumonie sollte ein Legionellen-Antigentest im Urin durchgeführt werden. Kryptokokken- und Histoplasma-Antigentest im Serum einen hohen positiv prädiktiven Wert (Saag 2000), diese Erkrankungen sind aber in Deutschland selten. Diagnostisch wegweisend ist häufig ein Thorax-CT (high resolution, HR-CT). Eine PCP lässt sich z. B. manchmal im HR-CT, nicht aber im konventionellen Röntgen darstellen. Offene und CT-gesteuerte, transthorakale Lungenbiopsien sind nur selten notwendig.

Asthma bronchiale

Neben der COPD ist Asthma die häufigste (nicht infektiöse) pulmonale Komorbidität des HIV Patienten. Bei unklarem Husten, Dyspnoe oder rezidivierenden Bronchitiden sollte daher auch bei HIV-Patienten an ein hyperreagibles Bronchialsystem oder Asthma gedacht werden. Ob die HIV-bedingte Immunsuppression vor einer überschießenden Immunreaktion wie bei Allergie und Asthma schützt oder, im Gegenteil, die Inzidenz sogar erhöht, ist umstritten (Wallace 1997). Eine aktuelle Studie aus den USA zeigte keine erhöhte Inzidenz sondern – unter ART und bei niedriger Viruslast – sogar eine erniedrigte (Crothers 2011). Dagegen hatten HIV-positive Kinder häufiger ein Asthma (Siberry 2012). Eine andere Studie bei Kindern zeigte im Rahmen der Immunrekonstitution unter ART eine Zunahme der Asthmainzidenz (Foster 2008).

COPD und Emphysem

Die COPD ist neben der Pneumonie die häufigste pulmonale Komplikation bei HIV-Patienten (Crothers 2011). HIV-positive Raucher entwickeln häufiger ein Lungenemphysem (Crothers 2006). Patienten mit HIV und COPD haben eine schlechtere Lebensqualität (Drummond 2010). COPD-Symptome sollten bei HIV-Patienten immer erfragt werden, im Zweifelsfall sollte eine Lungenfunktion durchgeführt werden. Möglicherweise gibt es eine pathogenetische Synergie aus Rauchen, der pulmonalen Infiltration von zytotoxischen T-Zellen und HIV-infizierten Alveolar-makrophagen mit gesteigerter Proteasenaktivität (Diaz 2000, Yearsley 2005, Caner 2009). In einer Studie war die ART als unabhängiger Faktor mit der Obstruktion assoziiert, möglicherweise kann eine COPD im Rahmen eines IRIS auftreten (George 2009). Das Rauchen von Heroin oder Crack erhöht das Emphysem-Risiko durch Zerstörung oberflächlicher Epithel- und Schleimhautstrukturen. Darüber hinaus kann Crack zu ungewöhnlichen Manifestationen mit Pneumothorax oder alveolaren Infiltraten führen.

Lungenfibrose und Lymphoide interstitielle Pneumonie

Statistisch ist die insgesamt seltene Lungenfibrose bei HIV-Patienten häufiger (Crothers 2011). Verschiedene Manifestationen (u.A. COP, NSIP, UIP) sind beschrieben, im Einzelfall auch eine Alveolarproteinose (Crisan 2009). Die Lymphoide inter-

stitielle Pneumonie (LIP) ist eine bei Erwachsenen sehr seltene chronisch oder subakut verlaufende Pneumonie, die radiologisch der PCP ähnelt. Üblicherweise tritt diese Erkrankung paraneoplastisch, parainfektios bei HIV- oder EBV-Infektion oder seltener idiopathisch auf. Charakteristisch ist eine CD8-dominierte lymphozytäre Alveolitis ohne Erregernachweis, bei CD4-Zellen über 200/μl und normaler LDH (DD zur PCP). Die definitive Diagnose erfordert häufig eine offene Lungenbiopsie. Die LIP gilt als steroidsensibel. Die Rolle einer ART ist unklar, zumal die LIP auch im Rahmen der Immunrestitution unter ART beobachtet wird. Auch andere interstitielle Pneumonien, insbesondere die kryptogen organisierende Pneumonie (COP mit der Histologie BOOP) und die unspezifische interstitielle Pneumonie werden vereinzelt in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion beschrieben (Khater 2004).

Bronchialkarzinom (BC)

Mehrere aktuelle Studien, darunter eine Metaanalyse, zeigen bei HIV-Patienten eine 2–8-fach erhöhte BC-Inzidenz (Hessol 2006, Shiels 2009, Polesel 2010, Crothers 2011). Mittlerweile erkranken und sterben mehr HIV-Infizierte an einem BC als an vielen AIDS-definierenden Malignomen (Engels 2008). Siehe dazu auch das Kapitel *Nicht-AIDS-definierende Malignome*.

Seltenere opportunistische Infektionen

Bei Kindern ist die CMV-Pneumonie häufiger als die PCP (Zampoli 2011), bei erwachsenen HIV-Patienten dagegen selten. In Autopsieserien wurden allerdings häufig pulmonale CMV-Infektionen nachgewiesen, so dass die Bedeutung des Erregers in Spätstadien möglicherweise unterschätzt wird (Waxman 1997, Afessa 1998, Tang 2005). Insbesondere bei schwerer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer PCP sollte eine CMV-Pneumonie bedacht und auch im Zweifelsfall behandelt werden, da eine Koinfektion die Mortalität erhöht (Boonsarngsuk 2009). Die klinische Relevanz des CMV-Nachweises in der BAL ist oft unklar. Die Seroprävalenz ist mit über 90 % hoch, und eine Kolonisation der Atemwege ist häufig. Die transbronchiale Biopsie kann eine Infektion beweisen. Bei Verdacht auf CMV-Pneumonie ist die CMV-PCR (oder das Antigen) im Blut sinnvoll, das Risiko einer Infektion steigt mit Höhe der Virämie (siehe AIDS-Kapitel). Zu invasiven pulmonalen Aspergillosen, die nur im Spätstadium und üblicherweise bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie Neutropenie oder Steroidtherapie auftreten (Mylonakis 1998), siehe ebenfalls das AIDS-Kapitel.

Literatur

- Afessa B, Green W, Chiao J, et al. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest* 1998;113:1225-1229.
- Baughman R, Dohn M, Frame P. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994;97:515-522.
- Beck JM, Rosen MJ, Peavy H. Pulmonary Complications of HIV. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120-2126.
- Boonsarngsuk V, Sirilak S, Kiatboonsri S. Acute respiratory failure due to Pneumocystis pneumonia: outcome and prognostic factors. *Int J Infect Dis*. 2009, 13:59-66.
- Cadranel J, Gillet-Juvin K, Antoine M, et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1103-1106.
- Conley LJ, Bush TJ, Buchbinder SP, et al. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. *AIDS* 1996; 10:1121–1126.
- Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000,162:2063-8.
- Crişan A, Tudorache V, Nicoar E, et al. AIDS patient with pneumocystosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia* 2009, 58:121-4.

- Crothers K, Butt AA, Gibert CL, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006;130:1326-33.
- Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV Infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183, 388-395.
- Dalhoff K, Ewig S, Hoffken G, et al; German Pneumology Society. Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host. *Pneumologie* 2002, 56:807-831.
- Diaz P, King M, Pacht E, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000;132:369-372.
- Drummond MB, Kirk GD, McCormack MC, et al. HIV and COPD: impact of risk behaviors and diseases on quality of life. *Qual Life Res* 2010, 19:1295-302.
- Elsner A, Carter J, Yungler T, Wewers M. HIV-1 infection does not impair human alveolar macrophage phagocytic function unless combined with cigarette smoking. *Chest*. 2004;125:1071-1076.
- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008, 123:187-94.
- Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest* 1999;116:107-14.
- Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF, et al. Association of cigarette smoking with hiv prognosis among women in the haart era: a report from the women's interagency HIV study. *Am J Public Health* 2006; 96: 1060-65.
- Foster SB, McIntosh K, Thompson B, et al. Increased incidence of asthma in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy in the National Institutes of Health Women and Infants Transmission Study. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:159-65.
- French N, Gordon SB, Mwalukome T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *NEJM* 4;362:812-22.
- George MP, Kannass M, Huang L, Sciruba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS ONE* 2009;4:e6328.
- Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005, 165:1533-40.
- Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, Masur H. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 12;1095-1107.
- Hakimian R, Fang H, Thomas L, Edelman MJ. Lung cancer in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Thorac Oncol* 2007, 2:268-72.
- Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, et al. Cancer risk among participants in the women's interagency HIV study. *J AIDS* 2004, 36:978-85.
- Hirschtick R, Glassroth J, Jordan M, et al. Bacterial pneumonia in patients with HIV infection. *NEJM* 1995, 333:845-51.
- Kaner RJ, Santiago F, Crystal RG. Up-regulation of alveolar macrophage matrix metalloproteinases in HIV1(+) smokers with early emphysema. *J Leukoc Biol* 2009, 86:913-22.
- Keiser P, Nassar N, Skiest D, et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS* 2003;14:478-481.
- Khater FJ, Moorman JP, Myers JW, Youngberg G, Sarubbi FA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a manifestation of AIDS: case report and literature review. *J Infect* 2004, 49:159-64.
- Kovacs JA, Hiemzen JW, Macher AM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: A comparison between patients with the AIDS and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984;100:663-671.
- Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie* 2004;58:416-427.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003, 58:377-82.
- Madeddu G, Porqueddu EM, Cambosu F, et al. Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era. *Infection* 2008, 36:231-6.
- Miller R, Foley N, Kessel D, et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax* 1994, 49:367-368.
- Morris A, Huang L, Bacchetti P, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in HIV-infected persons. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 612-616.
- Morris A, Crothers K, Becket J al An Official ATS Workshop Report: Emerging Issues and Current Controversies in HIV-Associated Pulmonary Diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 17-26
- Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998. 114:251-262.
- Osmond D, Chin D, Glassroth J, et al. Impact of bacterial pneumonia and Pneumocystis carinii pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. *Clin Infect Dis* 1999; 29:536-543.
- Poirier C, Inhaber N, Lalonde R, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness among HIV-infected men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 542-545.
- Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2010, 127:1437-45.
- Rizzi EB, Schinina V, Rovighi L, et al. HIV-related pneumococcal lung disease: does highly active antiretroviral therapy or bacteremia modify radiologic appearance? *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:105-111.
- Saag M, Graybill R, Larsen R, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000, 30:710-718.

Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:399-406.

Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J AIDS* 2009, 52:611-22.

Siberry GK, Leister E, Jacobson DL, et al. Increased risk of asthma and atopic dermatitis in perinatally HIV-infected children and adolescents. *Clin Immunol* 2012, 142:201-8.

Sullivan J, Moore R, Keruly J, et al. Effect of antiretroviral therapy on the Incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 64-67.

Tang HJ, Liu YC, Yen MY, et al. Opportunistic infections in adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparison of clinical and autopsy findings. *J Microbiol Immunol Infect* 2006, 39:310-5.

van der Kuyl AC, Polstra AM, van den Burg R, et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus 8 DNA detection in peripheral blood monocyctic cells of AIDS patients: correlations with the presence of Kaposi's sarcoma and CMV disease. *J Med Virol* 2005, 76:541-6.

Wallace JM, Stone GS, Browdy BL, et al. Nonspecific airway hyperresponsiveness in HIV disease. *Chest* 1997, 111:121-127.

Waxman A, Goldie S, Brett-Smith H, et al. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest* 1997;111:128-134.

Wewers M, Diaz P, Wewers M, et al. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:1543-49.

Wood R, Maartens G, Lombard C. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J AIDS* 2000, 23:75-80.

Yearsley MM, Diaz PT, Knoell D, Nuovo GJ. Correlation of HIV-1 detection and histology in AIDS-associated emphysema. *Diagn Mol Pathol* 2005;14:48-52.

Zampoli M, Morrow B, Hsiao NY, et al. Prevalence and outcome of cytomegalovirus-associated pneumonia in relation to human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:413-7.

33. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen

NILS VENHOFF, ULRICH A. WALKER

HIV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko muskuloskeletaler Erkrankungen, das allerdings stark variiert (Buskila 1990, Munoz 1991). In der „HAART-Ära“ gingen die rheumatischen Beschwerden zwar signifikant zurück, sind jedoch weiterhin prävalent und zum Teil auch qualitativ neuartig (Calabrese 2005). Das klinische Spektrum umfasst artikuläre, muskuläre und ossäre Symptome, metabolische Komplikationen und entzündliche Multisystemerkrankungen.

Arthralgien

Arthralgien sind auch bei HIV-infizierten Personen ein häufiges Symptom mit einer breiten Differentialdiagnose: Sie können auch im Rahmen einer akuten HIV-Infektion auftreten (Hecht 2002). Die Prävalenz von Arthralgien insgesamt lag in prospektiven Studien bei 5 %, in retrospektiven Analysen bei 45 % (Buskila 1990, Munoz 1991). Meistens sind Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenke betroffen.

In den folgenden Abschnitten werden die häufigsten Arthritisursachen bei HIV-infizierten Patienten vorgestellt.

Arthritis

Reaktive Arthritis und Reiter Syndrom

Bei der reaktiven Arthritis kommt es typischerweise nach einer Infektion zu einer Autoimmunreaktion mit artikulärer und extraartikulärer Manifestation. In den betroffenen Gelenken können keine Erreger, wohl aber deren Antigene oder DNS nachgewiesen werden. Eine Unterform der reaktiven Arthritis ist das Reiter-Syndrom, welches zusätzlich typische extraartikuläre Manifestationen aufweist: Urethritis/Zervizitis, Dysenteritis, Augenentzündung, Haut- und Schleimhautentzündung (Balanitis circinata, Keratoderma blennorrhagicum). Die Prävalenz einer reaktiven Arthritis ist mit bis zu 10 % sowohl in pädiatrischen als auch in adulten HIV-Kohorten erhöht. Die meisten Patienten leiden unter einer asymmetrischen Oligoarthritis überwiegend an den unteren Extremitäten. Sehr häufig finden sich Sehnenansatzbeschwerden (v.a. Achillessehne), seltener auch eine Sakroileitis. Die Beteiligung des Achsenskeletts scheint bei der HIV-assoziierten Spondylarthritis insgesamt seltener zu sein. HLA B27 findet sich bei der HIV-assoziierten reaktiven Arthritis ähnlich häufig wie bei nicht HIV-infizierten Patienten. Die Assoziation der Spondylarthropathien mit HLA B27 findet sich in weißen, nicht jedoch in schwarzafrikanischen Patienten. Das Krankheitsbild kann sich unter ART dramatisch bessern (McGonagle 2001); Sulfasalazin und anti-TNF-alpha Medikamente wurden ebenfalls erfolgreich verwendet (Gaylis 2003).

HIV-assoziierte Arthritis

Abzugrenzen von der reaktiven Arthritis ist die HIV-assoziierte Arthritis. Diese Arthritis ohne Reiter-Symptomatik (siehe oben) oder HLA-B27-Positivität kann zu jedem Zeitpunkt der HIV-Infektion auftreten und manifestiert sich überwiegend als Oligoarthritis der unteren Extremitäten (Mody 2003). Die typischerweise sterile Synovialflüssigkeit zeigt eine nur leicht erhöhte Leukozytenzahl, radiologische Veränderungen finden sich in der Regel nicht. Die HIV-assoziierte Arthritis ist meist selbstlimitierend mit einer Dauer von weniger als 6 Wochen.

Tabelle 1: Differentialdiagnose Reaktive Arthritis und HIV-assoziierte Arthritis

Kriterium	Reaktive Arthritis	HIV-assoziierte Arthritis
Gelenkbeteiligung	Asymmetrische Oligoarthritis	Variabel
Enthesopathie	Ja	Nein
Mukokutane Beteiligung	Ja	Nein
Synovia-Leukozyten/ μ l	2.000–10.000	500–2.000
HLA B27	Positiv	Negativ
Verlauf	Chronisch oder rezidivierend	selbstlimitierend

Psoriasis und psoriatische Arthritis

Die Inzidenz liegt bei HIV-Patienten bei ca. 2 % (Mody 2003). Nicht selten korreliert die Schwere der Psoriasis mit dem Immunstatus. Die ART verbessert die HIV-assoziierte Psoriasis; umgekehrt kann diese bei fortgeschrittener HIV-Infektion generalisieren und sehr schwierig zu therapieren sein. Bei einigen HIV-Patienten wurden erfolgreich anti-TNF-alpha-Medikamente angewendet (Linardaki 2007).

Septische Arthritis

Ogleich die Immundefizienz ein Risikofaktor für septische Komplikationen im muskuloskeletalen System ist, sind muskuloskeletale Infektionen bei HIV-Patienten relativ selten. In zwei großen Kohorten wurden unter 3.000 bzw. 4.000 Patienten nur 14 bzw. 30 Fälle muskuloskeletaler Infektionen registriert (Ventura 1997, Vassilopoulos 1997). Es scheint eine Assoziation mit intravenösem Drogenkonsum, nicht aber mit der CD4-Zellzahl zu geben (Ventura 1997).

Die septische Arthritis befällt typischerweise die großen Gelenke der unteren Extremitäten junger Männer (Ventura 1997). Eiterorganismen überwiegen bei CD4-Zellzahlen über 250/ μ l, während opportunistische Erreger meist unter 100/ μ l beobachtet werden (Ventura 1997). Auch septische Tenosynovitiden und Bursitiden sind beschrieben. Unter den atypischen Mykobakterien verursachen *M. avium intracellulare*, *M. haemophilum* und *M. kansasii* am häufigsten Skeletinfektionen. Die durch *M. tuberculosis* verursachte Arthritis scheint bei HIV-Infizierten nicht häufiger zu sein als bei HIV-negativen Individuen, kann jedoch nach Initiierung einer ART im Rahmen eines IRIS eher symptomatisch werden (Jellis 2002).

Gelenksbeschwerden durch die antiretrovirale Therapie

Arthralgien, Monarthritis, Oligoarthritis und adhäsive Kapsulitis sind spezifisch mit Indinavir assoziiert (Brooks 2000c). Anders als im Urogenital-Trakt wurden in der Synovial-Flüssigkeit allerdings keine Indinavir-Kristalle entdeckt (Brooks 2000). Eine prospektive Erhebung lässt jedoch vermuten, dass Gelenkschmerz auch bei anderen PIs wie Ritonavir und Saquinavir auftreten kann (Florence 2002).

Gicht

Eine Hyperurikämie wurde bei bis zu 42 % der HIV-infizierten Patienten beobachtet. Die jährliche Inzidenz der Gicht liegt bei 0,5 % und damit höher als in der Normalpopulation (Creighton 2005). Die erhöhte Rate an Hyperurikämien ist einerseits eine mögliche Folge eines erhöhten Zellumsatzes bei ungebremster Virusreplikation, andererseits werden die Serum-Uratspiegel auch durch antiretrovirale Medikamente wie DDI beeinflusst. In einer eigenen multivariaten Kohortenanalyse waren erhöhte Harnsäurespiegel nicht nur mit bekannten Risikofaktoren assoziiert, sondern auch mit der Einnahme von D4T und DDI (Walker 2006). Grund könnte die mitochondrialen Toxizität sein – die Hemmung der mitochondrialen Atmungs-

kette führt nämlich zu einer gesteigerten Bildung von Laktat, welches wiederum die Resorption von Harnsäure im Nierentubulus fördert. Eine aus der mitochondrialen Fehlfunktion resultierende ATP-Depletion begünstigt zudem die endogene Urat-Produktion im Purin-Nukleotid-Zyklus. Kürzlich wurde ein Fall einer Gichtarthritis publik, die sich erstmals im Rahmen eines IRIS manifestierte, vier Wochen nach ART-Einleitung (Sebeny 2010).

Myopathie

Muskuläre Beschwerden können bei HIV-Patienten vielfältiger Natur sein (siehe auch Kapitel Neuromuskuläre Erkrankungen). Eine akute Rhabdomyolyse ist die schwerwiegendste Komplikation, das Spektrum beinhaltet aber auch polymyositische Manifestationen, die Dermatomyositis, die Einschlusskörperchen-Myositis, die Stäbchenkörpermyopathie, das Wasting-Syndrom, bakterielle Infektionen im Sinne der Pyomyositis und die AZT-Myopathie als Nebenwirkung.

Eine *Rhabdomyolyse* kann während einer primären HIV-Infektion auftreten (Chariot 1994), aber auch Folge von Sekundärinfektionen oder ART-Nebenwirkung sein. Sowohl im Rahmen einer Abacavir-HSR (Fontaine 2005) als auch unter Raltegravir (Zembower 2008, Dori 2010) wurden Rhabdomyolysen beobachtet. PIs interagieren mit einigen Statinen und können so eine Rhabdomyolyse triggern.

Eine *Makro-CK* wird unter Tenofovir bei bis zu 50 % der Patienten beobachtet. Sie ist wahrscheinlich, wenn die Aktivität des CK-MB-Isoenzym im Vergleich zur CK-Gesamtaktivität überproportional erhöht ist.

Früher war die *AZT-Myopathie* die häufigste Muskelkomplikation. Diese mitochondriale Myopathie ist wahrscheinlich spezifisch für AZT und manifestiert sich als Muskelschwäche sowohl unter dynamischer als auch statischer Belastung. Die Serum-CK ist meist normal. In der Histologie zeigen sich die charakteristischen Muskelschädigung mit sog. „Ragged-red fibres“ in der Gomori-Trichrom-Färbung, Cytochrom c-Oxidase negative Fasern in der Histochemie sowie elektronenmikroskopisch abnormaler Mitochondrienstruktur. Die AZT-Myopathie bildet sich nach einer Medikamentenpause innerhalb einiger Monate zurück und konnte im Mausmodell durch Uridin-Substitution positiv beeinflusst werden (Lebrecht 2008).

Die *HIV-assoziierte Polymyositis* kann in jedem Infektionsstadium auftreten, die Häufigkeit bei 4.998 Patienten lag bei 0,2 % (Johnson 2003). Die Serum-CK ist häufig erhöht, korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Erkrankung. Typischerweise werden CD8-T-Lymphozyten beobachtet. In den endomysialen Lymphozyten wurden virales Antigen und Nukleinsäuren nachgewiesen. Die HIV-assoziierte Polymyositis ist weder klinisch noch histologisch von der idiopathischen Polymyositis zu unterscheiden, hat jedoch einen günstigeren Verlauf, da sie gut auf Immunsuppressiva anspricht und sogar spontan ausheilen kann (Johnson 2003).

Die *Dermatomyositis* und die *Einschlusskörperchenmyositis* wurden bei HIV-Patienten nur selten beobachtet. Bei der Einschlusskörperchenmyositis scheinen HIV-spezifische CD8-T-Zellen auf noch nicht näher definierte Antigene an der Muskelfaseroberfläche zu reagieren (Dalakas 2007).

Die *Stäbchenkörpermyopathie (Nemaline Rod Myopathie)* ist ebenfalls selten (Dalakas 1987). Die Patienten entwickeln eine progressive schmerzlose Muskelschwäche mit Muskelschwund und erhöhter Serum-CK. Die Muskelbiopsie zeigt atrophische Typ I-Fasern mit zahlreichen intrazytoplasmatischen „Stäbchen“. Trotz fehlender Entzündungszeichen kann die Muskelerkrankung auf Prednison ansprechen, was eine Immunpathogenese nahelegt.

Im Rahmen des *Wasting-Syndroms* findet sich oft eine schwere Muskelatrophie (Campa 2005). Die Muskelbiopsie zeigt eine diffuse, oder eine vorwiegende die Typ

II Fasern betreffende Muskelfaseratrophie, Filamentuntergänge, oder eine milde neurogene Myopathie. Ein entzündliches Infiltrat ist untypisch.

Die *Pyomyositis* ist mikrobieller Natur und betrifft in erster Linie Männer mit niedriger CD4-Zellzahl (Patel 1997). *Staphylococcus aureus* ist der häufigste Erreger, aber auch diverse andere wurden isoliert (Patel 1997).

Multisystemerkrankungen

Vaskulitis

Die klinischen Merkmale vaskulitischer Erkrankungen bei HIV-Patienten entsprechen denen nicht infizierter Patienten. Eine Ausnahme ist eine rasch progrediente fokale nekrotisierende Vaskulitis der Aorta und anderer großer Arterien mit Aneurysmbildung und Rupturgefahr, die bei afrikanischen Patienten mit HIV-Infektion beschrieben wurde (Chetty 2000). Zu den Vaskulitiden mit Beteiligung der mittelgroßen Gefäße zählt die Panarteritis nodosa, die typischerweise gehäuft bei HBV-Koinfektion auftritt. Die kryoglobulinämische Vaskulitis, die sich mit palpabler Purpura, Mononeuritis multiplex, Arthralgien und Proteinurie präsentiert, findet sich dagegen gehäuft bei HIV/HCV-Koinfektion und spricht auf die Therapie mit IFN und Ribavirin an. Das Kawasaki-Syndrom wurde bei HIV-infizierten Kindern und Erwachsenen in Assoziation mit IRIS beschrieben. Der Morbus Behçet präsentiert sich wie auch bei nicht HIV-infizierten Patienten kompliziert, nach ART-Einleitung wurden sowohl Fälle von Remission als auch von Reaktivierung beschrieben (Cicalini 2004). Vaskulitiden stellen eine wichtige Differentialdiagnose zu vielen infektiösen Erkrankungen dar. Zur Diagnosesicherung sind die Bestimmung von ANCA, ANA und RF sowie die Gewebsbiopsie essentiell. Glukokortikoide und andere immunsuppressive Therapien wie z.B. intravenöse Immunglobuline und Cyclophosphamid kamen bei der Therapie schwerer vaskulitischer Komplikationen mit Beteiligung von Lunge, Nieren und ZNS erfolgreich zum Einsatz.

Diffuses infiltratives Lymphozyten Syndrom (DILS)

Das DILS kann mit dem Sjögren-Syndrom verwechselt werden, da beide Erkrankungen mit einer schmerzlosen Vergrößerung der Speichel- und Tränendrüsen sowie einer Sicca-Symptomatik einhergehen. Beim DILS kommt es zu einer peripheren CD8-Lymphozytose und einer antigen-getriggerten Infiltration von CD8-T-Lymphozyten in multiplen Organen. Das DILS findet sich in 3–4 % der HIV-infizierten ART-naïven Patienten. Es manifestiert sich typischerweise erst Jahre nach HIV-Serokonversion und reflektiert eine ausgeprägte Immunantwort gegen HIV. Im Vergleich zum Sjögren-Syndrom ist die Speicheldrüse beim DILS meist deutlicher vergrößert, was durch Kompression zur irreversiblen Lähmung des N. facialis führen kann. Während extraglanduläre Manifestationen beim DILS häufiger sind, finden sich Autoantikörper und Rheuma-Faktoren seltener (Basu 2006). Extraglanduläre Komplikationen sind eine lymphozytäre interstitielle Pneumonitis (LIP, 31 %), die Beteiligung von Skelettmuskulatur (26 %) und Leber (23 %) (Johnson 2003). Auch eine lokalisierte Form mit Befall des peripheren Nervensystems (Plexus lumbosacralis, periphere Nerven) wurde beschrieben (Chahin 2010). Die Muskelsymptome des DILS sind von denen der Polymyositis nicht zu unterscheiden. Eine ART ist meist effektiv und wahrscheinlich ursächlich für die zuletzt sinkende Inzidenz (Basu 2006). Niedrig dosierte Kortikosteroide zeigen sich effektiv bei der Behandlung der Drüsenschwellung und der Sicca-Symptomatik. Die LIP kann eine Prednisondosis bis zu 1 mg/kg/Tag erfordern. Differentialdiagnostisch ist das DILS abzugrenzen von der Parotis-Lipomatose, die unter PIs beschrieben wurde. Dabei kommt es zu einer Schwellung der Drüse durch

Fetteinlagerungen, möglicherweise in Folge der früher verwendeten, hohen Dosen von Ritonavir. Im Zweifel kann die Gallium-Szintigraphie die Parotis-Lipomatose (schwache Tracerakkumulation im Drüsengewebe) vom DILS (starke Traceraufnahme) unterscheiden. Eine weitere Differentialdiagnose für bilaterale Parotisschwellung sind benigne lymphoepitheliale Zysten (BLEC), die gehäuft bei HIV-Patienten beobachtet werden. Die meisten Patienten profitieren von ART, bei anderen ist eine Sklerosierungstherapie, in seltenen Fällen die Radiatio oder Operation erforderlich (Dave 2007).

Sarkoidose

Im natürlichen Verlauf der HIV-Infektion wird die Sarkoidose wahrscheinlich aufgrund der Bedeutung von CD4-T-Lymphozyten bei der Granulombildung nur selten beobachtet – am ehesten bei Patienten bei denen unter ART die CD4-Zellzahl deutlich angestiegen ist (Lenner 2001, Foulon 2004). Die meisten HIV-Patienten mit symptomatischer Sarkoidose haben CD4-Zellen über 200/μl. Mehrere Fallberichte beschrieben das Auftreten einer Sarkoidose im Rahmen eines IRIS. Das Intervall zwischen ART-Beginn und dem Auftreten von Symptomen ist bei einer pulmonalen Sarkoidose typischerweise länger (mehrere Monate) als bei granulombildenden Infektionen.

Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

Typischerweise bessern sich die klinischen Symptome des SLE bei unbehandelter HIV-Infektion, was die wichtige Rolle von CD4-T-Zellen in der Pathogenese dieser Kollagenose unterstreicht (Chowdhry 2005). Dagegen kann es unter ART und Immunrekonstitution zur Manifestation oder Reaktivierung eines SLE kommen. Umgekehrt kann sich die HIV-Infektion auch erst im Rahmen der SLE-Therapie mit Immunsuppressiva klinisch demaskieren. Hinsichtlich Klinik und Laborparametern gibt es zudem viele Gemeinsamkeiten zwischen SLE und HIV-Infektion. Orale Ulzerationen, Sicca-Syndrom, Alopezie, Arthritis, Fieber und Neuropathien sind Merkmale beider Erkrankungen (Drake 2003). Der HIV-Antikörper-Test kann beim SLE-Patienten falsch positiv sein, er sollte unbedingt durch ein auf HIV-RNA basierendes Nachweissystem bestätigt werden. Zur Aktivitätsbestimmung des SLE ist der Nachweis erniedrigter C3 und C4 Komplementkomponenten bei gleichzeitig gesteigerten Komplementspaltprodukten sinnvoll, sowie die Bestimmung der Antikörper gegen Doppelstrang DNA.

Laborveränderungen

Bei HIV-Patienten kommt es nach Einleitung einer ART sowohl durch die polyklonale Stimulation von B-Lymphozyten als auch durch die Expansion naiver oder antigen- erfahrener T-Zellen vermehrt zu Autoimmunphänomenen (King 2004). Ausdruck dafür ist der positive Nachweis von Rheumafaktoren, Kälteagglutininen oder antinukleären Antikörpern (ANA). ANCA wurden ebenfalls in hoher Frequenz beschrieben. Die Komplementfaktoren sind meistens normal.

HIV ist wie andere Organismen auch ein bekannter Trigger für die Produktion von Antiphospholipid-Autoantikörpern. Während die mit dem Antiphospholipid-Syndrom assoziierten anti-β2-Glycoprotein I (GPI)-Autoantikörper bei bis zu 50 % aller Patienten beschrieben wurden (Loizou 2003), war das in funktionellen Tests gemessene Lupusantikoagulanz meistens negativ. Das Vollbild des Antiphospholipid-Syndroms ist bei HIV-Patienten dennoch selten. Dies dürfte damit zusammenhängen, dass Antikardiolipin-Autoantikörper häufig nur vorübergehend auftreten und unter ART wieder verschwinden.

Kryoglobuline (Typ II und III) wurden bei bis zu einem Drittel der HIV-Patienten nachgewiesen, sind jedoch bei HCV-Koinfektion noch wesentlich häufiger (Scotti 2006). Die Prävalenz ist in der „HAART-Ära“ allerdings rückläufig.

Antirheumatika bei HIV-Patienten

Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAIDs) können muskuloskeletaler Beschwerden lindern. Falls eine antirheumatische Basistherapie eingeleitet werden muss, sollte Hydroxychloroquin (Quensyl® Tabletten, Dosis 3–4 mg/kg) und Sulfasalazin (Pleon® Tabletten 500 mg, einschleichend über 4 Wochen bis zu einer Erhaltungsdosis von max. 2 g tgl.) der Vorzug gegeben werden, da beide Medikamente keinen immunsuppressiven Effekt haben und die virale Replikation nicht fördern (Disla 1994). Hydroxychloroquin besitzt sogar eine gewisse antiretrovirale Aktivität (Sperber 1997), die allerdings nie in größeren Studien untersucht wurde. Methotrexat (10–20 mg 1x/Woche plus Folsäure 5–10 mg 48 Stunden nach MTX) war bei HIV-Patienten trotz seiner immunsuppressiven Eigenschaften ohne wesentliche Komplikationen erfolgreich (Maurer 1994). In Fallberichten wurden TNF-alpha-Blocker erfolgreich bei HIV-assoziierten Spondarthropathien eingesetzt. In Bezug auf die HIV-Infektion könnten sie sogar einen positiven Effekt haben (Calabrese 2004). Auch HIV-Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthropathie profitierten von der anti-TNF-Therapie, ohne dass ein negativer Effekt auf die CD4-Zellzahl oder die HI-Viruslast festzustellen war (Cepeda 2008). Vor dem Einsatz von TNF-alpha Blockern ist eine Mykobakterien-Infektion auszuschließen, da diese reaktiviert werden kann. Bei latenter Tuberkulose ist eine neunmonatige Isoniazid-Prophylaxe empfohlen.

HIV und Knochenerkrankungen

Bei HIV-Patienten besteht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen. Die häufigsten Krankheitsbilder sind die Osteoporose, die Osteomalazie, die Osteonekrose und die Osteomyelitis. Eine zusammenfassende Übersicht zu den Krankheitsbildern findet sich in Tabelle 3. Im folgenden Abschnitt werden nach einer kurzen Einführung in den Knochenstoffwechsel die Erkrankungen im Einzelnen besprochen.

Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels

Knochen wird kontinuierlich umgebaut. Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten regulieren in konzertierter Interaktion die Knochenmasse, -architektur und -qualität. Osteoblasten generieren Osteoid und befinden sich normalerweise im funktionellen Gleichgewicht mit Zahl und Aktivität der knochenabbauenden Osteoklasten. Neben der Aufrechterhaltung der biomechanischen Eigenschaften des Knochens ist die Regulation des Knochenumbaus auch entscheidend für die Kalzium-Homöostase. Ein wichtiges Kopplungssystem zwischen Osteoblasten und Osteoklasten ist das RANK/RANKL/OPG-System. RANKL und sein Rezeptor RANK sind für die Osteoklastendifferenzierung essentiell. Osteoprotegerin (OPG), ein löslicher Rezeptor, ist in der Lage RANKL abzufangen und dadurch die Osteoklasten-Stimulation zu verhindern. Der Knochenstoffwechsel ist zudem reguliert durch Hormone, wie z.B. Parathormon, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃, Calcitonin, Östrogene und Androgene. Auch lokale („Nischen“-) Faktoren wie IL-1 und IL-6, Prostaglandine, TNF-alpha, TGF, Koloniestimulierende Faktoren (CSF) und Interferon- γ spielen eine Rolle (Boyce 2007).

Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch HIV

HIV selbst scheint den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen. Gleich mehrere Viruskomponenten können die Aktivität kultivierter Osteoblasten und Osteoklasten und damit den Knochenumsatz modifizieren. Auch wenn ein direkter zytopathischer Effekt durch HIV-1 nicht nachgewiesen werden konnte, können HIV-1 Glykoproteine (p55-gag und gp120) einen reduzierten Calciumeinbau sowie eine verminderte Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Osteoblasten induzieren (Cotter 2007+2008). In infizierten Makrophagen induziert HIV-1 die Produktion von Makrophagen-CSF (M-CSF), was zusammen mit RANKL zur gesteigerten Osteoklastogenese führt. Auch die Hochregulierung vieler Zytokine (IFN- γ , TNF- α , IL-1, -3 und -4) im Rahmen der HIV-Infektion steigert die M-CSF-Produktion. IL-1, TNF- α und TNF- β sind direkte Stimulatoren der Osteoklastogenese, und TNF- α induziert Apoptose in Osteoblasten (Gibellini 2008). Vor diesem Hintergrund ist es bemerkenswert, dass die ART keinen protektiven, sondern offenbar sogar einen ungünstigen Effekt auf den Knochenstoffwechsel hat (siehe unten).

Osteoporose bei HIV-Patienten

Charakteristika der Osteoporose sind der Verlust von Knochenmasse, eine gestörte Mikroarchitektur sowie eine gesteigerte Fragilität. Histologisch und röntgenologisch findet sich eine Abnahme der Knochentrabekel und eine Ausdünnung der Kortikalis, die zu Frakturen bei inadäquatem Trauma führen kann. Der Grad der Knochendichteminderung erlaubt eine Abschätzung des Frakturrisikos. Mess-Methode der Wahl ist die Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA). Aus der Abschwächung zweier unterschiedlich starker Röntgenstrahlen wird die in g/cm² angegebene Knochenmineralmasse ermittelt. Dieser Absolutwert wird in Relation zu einer Referenzpopulation gesetzt und in Standardabweichungen angegeben. Der Vergleich mit der Knochendichte in einem 30-jährigen Referenzkollektiv gleichen Geschlechts („peak bone density“) ergibt den sog. T-Score. Die WHO definiert bei postmenopausalen Frauen und Männern über 50 Jahre einen T-Score bis -1,0 als Normalbefund, im Bereich von -1,0 bis -2,49 spricht man von Osteopenie, bei Werten unterhalb -2,49 von einer Osteoporose. Bei Personen unter 50 Jahre sollte der Z-Score (Standardabweichung von einer Geschlechts-, Ethnizitäts-, und Alters-gematchten Population) verwendet werden.

Mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-infizierten Männern und Frauen eine pathologisch verminderte Knochenmineraldichte (KMD). In einer Studie mit 600 ART-naiven HIV-infizierten Patienten (Altersdurchschnitt 36 Jahre) lag die Osteopenie-Prävalenz mit ca. 25 % signifikant über der nicht infizierter adulter US-Amerikaner (Gallant 2004). Eine Metaanalyse bestätigte eine mit 15 % etwa 3-fach erhöhte Osteoporoseprävalenz (Brown 2006). Die *in vitro* Befunde, denen zufolge die HIV-Infektion selbst zum Knochendichteverlust beiträgt, werden gestützt durch Studien, die eine Assoziation zwischen Osteoporose mit erhöhter Viruslast (Fausto 2006) und der Erkrankungsdauer zeigten (Bruera 2003, Mondy 2003, Dolan 2006). Begünstigt wird die Osteoporose durch die bei HIV-Patienten häufig vorkommenden klassischen Risikofaktoren (Tabelle 2) wie einem Vitamin D Mangel (Rodriguez 2009) sowie eines Hypogonadismus (Teichmann 2009), aber auch durch die HIV-Infektion selbst (siehe oben) und die antiretrovirale Therapie (siehe unten).

Auch wenn die exakten Mechanismen des Knochendichteverlusts bei HIV-Patienten noch nicht klar identifiziert sind, scheint eine multifaktorielle Genese sicher. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für Frakturen der Wirbelsäule, der Hüfte und der Handgelenke haben (Triant 2008). In einer Kohorte mit 492 HIV-infizierten Patienten kam es bei 50 Personen (10 %) zu mindestens einer pathologischen Fraktur (Cazanave 2008). Nach im Mittel achtjäh-

riger Beobachtungszeit von 105.706 Männern (davon 40.216 mit HIV-Infektion) in der Veterans Aging Cohort Study zeigte sich eine signifikant gehäufte Inzidenz von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen bei den HIV-infizierten Männern – nach Adjustierung für etablierte Risikofaktoren galt dies aber nur für Männer älter als 50 Jahre (Womack 2010). Auch wenn es aufgrund der multiplen Einflussfaktoren und erschwerten Evaluationsbedingungen (große, heterogene Kohorten müssen über viele Jahre beobachtet werden) nach wie vor schwierig ist, fundierte Erkenntnisse über die Ätiologie der Knochenerkrankungen zu gewinnen, so sind diese Daten doch ein Fingerzeig, dieser Fragestellung zukünftig weiter nachzugehen.

Tabelle 2: Risikofaktoren für Osteopenie/Osteoporose

Ernährung / Lebensstil	Vitamin D-Mangel*, verminderte Calciumaufnahme*, Zigarettenkonsum*, >16 g Alkohol/Tag*, Immobilisation*, Fehlendes Muskeltraining*, Niedriges Körpergewicht/BMI*, Diabetes mellitus
Demographische Faktoren	Weibliches Geschlecht Hohes Lebensalter
Hormone	Niereninsuffizienz, Hyperparathyroidismus*, Hyperthyreose, Hypogonadismus*, Oligomenorrhoe*, Postmenopause
Medikamente	Glukokortikosteroide, Antikonvulsiva, Opiate
Chronische Entzündungen	Rheumatoide Arthritis, andere Erkrankungen
Andere	Osteoporose oder Fraktur in Familienanamnese

* erhöhte Prävalenz bei HIV-infizierten Personen

Einfluss der ART auf den Knochenstoffwechsel

Mehrere Studien haben einen KMD-Verlust von 2–6% innerhalb der ersten 2 Jahre nach Initiierung verschiedener antiretroviraler Kombinationstherapien gezeigt (Brown 2009, Cassetti 2007, Duvivier 2009). Die Größenordnung dieser Demineralisierung entspricht bei Frauen in etwa den ersten beiden Jahren nach der Menopause (Finkelstein 2008). Im weiteren Verlauf unter etablierter ART scheint dann die KMD relativ stabil zu bleiben (Bolland 2011, Dolan 2006, Mondy 2003).

Bei HIV-infizierten Patienten unter ART fanden sich – assoziiert mit einem KMD-Verlust an der Lendenwirbelsäule – Hinweise für eine Steigerung von Osteoklastogenese und Knochenumsatz verglichen mit untherapierten Patienten (Konishi 2005, Seminari 2005). Die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Osteoporose bei therapierten Patienten wurde durch eine Metaanalyse bestätigt, in der die Odds Ratio im Vergleich zu therapienaiven Patienten bei 2,4 lag (Brown 2006). Auch in der SMART-Studie zeigten sich ein signifikant höherer KMD-Verlust und eine höhere Frakturrate bei kontinuierlicher Therapie im Vergleich zu Therapiepausen (Grund 2009). Dagegen kam eine erst kürzlich publizierte Fallkontrollstudie im Vergleich von 2.411 HIV-infizierten Patienten mit Fraktur und 9.144 HIV-infizierten Patienten ohne Fraktur zu dem Ergebnis, dass ART zwar zu einer KMD-Minderung, aber auch zu einem insgesamt verminderten Frakturrisiko führt (Mundy 2012). Im folgenden Abschnitt werden die Effekte der antiretroviralen Substanzklassen auf den Knochenstoffwechsel vorgestellt.

Proteaseinhibitoren

PIs interagieren als potente Inhibitoren der Cytochrom P450 Enzyme, zu denen auch die Vitamin D 1 α -Hydroxylase und die 25-Hydroxylase gehören, mit dem Knochenstoffwechsel. So konnte *in vitro* eine Hemmung dieser beiden Enzyme und ein gesteigerter Calcitriolabbau durch Ritonavir, Indinavir, und Nelfinavir beobachtet werden (Cazzolino 2003).

Eine Metaanalyse von 14 Studien fand eine leicht erhöhte Osteoporose-Wahrscheinlichkeit unter PIs, verglichen mit nicht-PI-haltigen Therapien (Brown 2006). Sofern die Analyse auf Studien beschränkt wurde, in denen auf Einflussfaktoren adjustiert worden war, verschwanden die Unterschiede.

Einige neuere Studien fanden allerdings doch Hinweise auf einen PI-induzierten Verlust der Knochenmineraldichte (Rivas 2008, Duvivier 2009). So ergab die A5224s, unter Atazanavir/r einen signifikant größeren KMD-Verlust an der Wirbelsäule als im Efavirenz-Vergleichsarm, nicht jedoch an der Hüfte (McComsey 2011). In einer weiteren randomisierten Studie an 71 ART-naiven Patienten war die nach 48 Wochen an LWS und Hüfte insgesamt signifikante KMD-Verminderung unterschiedlich stark ausgeprägt: PI/NRTI > PI/NNRTI > NNRTI/NRTI (Duvivier 2009). Der KMD-Verlust war auch in dieser Studie vor allem an der LWS lokalisiert. Im NNRTI/NRTI-Arm zeigte sich dagegen der KMD-Verlust an der Hüfte stärker ausgeprägt als an der LWS. Diese Studienergebnisse geben Anlass zu verschiedenen Hypothesen:

1. PI-haltige Regime scheinen besonders an der LWS zu KMD-Verlust zu führen.
2. Der überwiegend trabekuläre Knochen der LWS hat einen höheren Umsatz als der überwiegend kortikale Knochen des Oberschenkelhalses, was evtl. zu einem rascheren und damit schneller detektierbaren KMD-Verlust an der LWS führt.
3. Es wäre möglich, dass einige PIs eher den trabekulären als den kortikalen Knochenstoffwechsel beeinflussen. Die negativen Effekte der NRTIs scheinen dagegen eher den kortikalen als den trabekulären Knochenstoffwechsel zu betreffen.

Eine andere Studie mit 106 ART-naiven Patienten konnte bei wiederholten DXA-Messungen über 96 Wochen zwar eine signifikante KMD-Abnahme, jedoch keine Unterschiede zwischen NNRTI-Regime (Efavirenz plus AZT+3TC) und PI-Regime (Lopinavir/r plus AZT+3TC) feststellen. Hier wurde die KMD jedoch anders als bei den o.g. Studien nicht selektiv an Wirbelsäule und Schenkelhals gemessen (Brown 2009). Bei der Planung und auch Bewertung klinischer Studien ist daher auf die jeweilige Lokalisation/Methode der DXA-Messung zu achten.

NRTIs

Unter AZT, DDI und auch 3TC wurde in Wirbelsäulenschnitten von Mäusen eine Osteopenie mit erhöhter Osteoklastenzahl bei unveränderter Osteoblastenzahl beobachtet. Bei allen drei Substanzen ließ sich *in vitro* eine in Gegenwart von RANKL gesteigerte Osteoklastogenese nachweisen (Pan 2004+2006).

Bei Patienten mit AZT zeigte sich ein mittlerer jährlicher KMD-Verlust im Extremitätenbereich von 1,2 %, während Patienten unter D4T geringere Verluste zeigten (0,3–0,4%) (McDermott 2005, Jacobson 2008).

Eine Analyse von 357 HIV-infizierten Patienten zeigte unter ABC/3TC-haltiger Therapie weder an der LWS noch am Schenkelhals eine KMD-Abnahme. Im TDF/FTC-Vergleichsarm wurde dagegen in beiden Lokalisationen ein signifikanter KMD-Verlust nach 48 und 96 Wochen beobachtet (Martin 2009). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich in ACTG A5224s (McComsey 2010). Auch im Zusammenhang mit Tenofovir und DDI wurde ein pathologischer Einfluss auf die KMD beschrieben. Der höchste jährliche KMD-Verlust (2,04 %) fand sich unter Tenofovir-haltiger ART (Jacobson 2008). Es gibt zunehmend Hinweise, dass es sich bei der Knochendeminera-

lisierung unter Tenofovir weniger um eine sekundäre Osteoporose, sondern vielmehr um eine medikamenteninduzierte Osteomalazie handelt.

Osteomalazie

Bei der Osteomalazie findet sich eine unzureichende Mineralisierung der Extrazellulärmatrix des Knochens. Diese entsteht meistens durch eine gestörte Aufnahme, Aktivierung oder Rezeptorwirkung von Vitamin D oder einen Mangel der Mineralisierungssubstrate Calcium und Phosphat. Bei HIV-infizierten Patienten findet sich wesentlich häufiger ein Vitamin D-Mangel als bei nicht infizierten Patienten.

Neben dieser „klassischen“ Pathogenese ist eine Osteomalazie auch unter Tenofovir beschrieben. Bereits in präklinischen Studien an Rhesusaffen hatte sich gezeigt, dass Tenofovir die kortikale Knochenmineralisierung beeinträchtigen kann (Castillo 2002). Bei Tieren und auch bei Menschen sind vor allem suprathérapeutische Dosen oder Langzeitexposition mit einem renalen Phosphatverlust assoziiert, ähnlich einem Fanconi-Syndrom (FDA 2001, Gupta 2008). Eine klinische Studie hatte bereits nach 12 Wochen unter Tenofovir eine gestörte tubuläre Phosphat-Reabsorption sowie erhöhte alkalische Phosphatase-Spiegel gezeigt (Kinai 2005). Tenofovir wird über die humanen organischen Anionentransporter (HOAT 1 und 3) ins proximale Nierentubulusepithel aufgenommen. Hohe intratubuläre Medikamentenspiegel scheinen durch die Hemmung der DNA-Polymerase- γ einen funktionell relevanten Verlust mitochondrialer DNA zu induzieren, was zu mitochondrialer Toxizität mit Dysfunktion des proximalen Tubulusepithels und renalem Phosphatverlust führen kann (Lebrecht 2009). In Makaken zeigten sich mit Rachitis und Osteomalazie vergleichbare Läsionen als Folge einer Tenofovir-induzierten Hypophosphatämie (van Rompay 2004). Die Gilead 903-Studie (Gallant 2004) offenbarte signifikant größere KMD-Verluste der LWS unter Tenofovir als unter D4T (2,2 versus 1 %), bei vergleichbarem Verlust im Bereich der Hüfte (2,8 vs. 2,4 %). Die Verluste traten v.a. zwischen Woche 24 und 48 auf und blieben bis Woche 144 ohne Progredienz. Selbst eine Nachbeobachtung bis Woche 288 zeigte keinen weiteren Verlust, wobei die Patienten allerdings mit Vitamin D3 (400 IE) und Calcium (630 mg) substituiert worden waren (Cassetti 2007). Die große iPrEx-Studie, in der die Wirkung einer antiretroviralen Präexpositionsprophylaxe an homosexuellen, HIV-negativen Männern untersucht wurde, zeigte nach 24 Wochen unter TDF+FTC einen gegenüber Placebo signifikant größeren KMD-Verlust, was einen Pathomechanismus unabhängig von der HIV-Infektion unterstreicht (Mulligan 2011).

In der STEAL-Studie wurden Patienten mit supprimierter Viruslast auf ABC+3TC oder TDF+FTC randomisiert (Martin 2009). Nach zwei Jahren war im TDF+FTC-Arm ein größerer KMD-Verlust, jedoch keine erhöhte Frakturrate nachweisbar. Die ASSERT-Studie, die im Gegensatz zu STEAL ART-naive Patienten untersuchte, belegte ebenfalls den Verlust von Knochenmasse durch TDF. Verglichen mit ABC+3TC zeigte sich unter TDF+FTC innerhalb von 48 Wochen einen signifikant stärkeren KMD-Verlust an LWS und Hüfte. Parallel dazu waren die Knochenumbauparameter P1NP, Osteocalcin und knochenpezifische alkalische Phosphatase signifikant erhöht (Stellbrink 2010). Leider wurden im Rahmen der ASSERT-Studie bis auf die β 2M-Ausscheidung (keine signifikanten Unterschiede) keine Parameter zur Identifikation eines tubulären Schadens untersucht, so dass die renale Pathogenese durch diese Studie nicht weiter untermauert wird. Bei Kindern und Erwachsenen gibt es multiple Fallberichte zu Hypophosphatämie, Knochenschmerzen, KMD-Verlust und Pseudofrakturen. Nicht selten bestand eine begleitende Nierenfunktionseinschränkung. Nach Wechsel auf ein Tenofovir-freies Regime war die Klinik meist rückläufig (Cassetti 2007, Bengleil 2008, Wanner 2009). Zum Nachweis von Mikrofrakturen kann bei unauffälligem konventionellem Röntgenbefund die Skelettszintigraphie

hilfreich sein. Auch wenn mittlerweile mehrere Studien einen KMD-Verlust durch TDF belegen, so konnte bisher in keiner Studie eine erhöhte Frakturrate nachgewiesen werden.

NNRTIs

Efavirenz und andere NNRTIs können durch Induktion von Cytochrom P450 Enzymen den 25(OH)Vitamin D-Katabolismus steigern. Unter ART-Einleitung mit Efavirenz wurde eine signifikante Senkung des 25(OH)Vitamin D-Spiegels gegenüber Efavirenz-freier ART beobachtet werden. Dies blieb auch nach Adjustierung auf Ausgangs- 25(OH)D-Spiegel, Ethnizität und Jahreszeit bestehen (Brown 2010). In der SUN-Studie war die Efavirenz-Exposition unabhängig assoziiert mit Vitamin D-Mangel (Dao 2011), und in MONET stiegen die unter Efavirenz erniedrigten Vitamin D-Spiegel nach Therapiewechsel auf Darunavir/r an (Fox 2011). In mehreren klinischen Studien war jedoch kein eindeutiger Effekt NNRTI-basierter Therapieregime auf die KMD festgestellt worden (Dolan 2004, Bongiovanni 2006, Cazanave 2008). Nachdem es in einer randomisierten Studie mit ART-naiven Patienten unter Nevirapin+Lopinavir/r zu einem signifikant geringeren KMD-Verlust kam als unter AZT+3TC+Lopinavir/r, wurde sogar ein vergleichsweise protektiver Effekt von Nevirapin diskutiert, der jedoch nicht sicher belegt werden konnte (van Vonderen 2009).

Prophylaxe und Therapie des Knochenmineralverlustes

Von der EACS wurden 2009 erstmals Leitlinien für Screening, Prophylaxe und Therapie von Knochenerkrankungen bei HIV-Patienten erstellt (EACS 2009). In die Therapieentscheidung geht neben manifesten Frakturen, Patientenalter und Knochendichte die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Schenkelhalsfraktur mit ein, welche sich mit Hilfe des WHO fracture risk assessment tool (FRAX) schnell kalkulieren lässt (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Mittlerweile wird empfohlen, die HIV-Infektion unter „andere Risikofaktoren“ in die FRAX-Kalkulation mit eingehen zu lassen. Die KMD-Bestimmung mittels DEXA ist bei postmenopausalen Frauen und Männern über 50 Jahre empfohlen. Da eine stattgehabte Fraktur der stärkste Prädiktor für eine zukünftige Fraktur ist, sollte zudem bei einer Fraktur in der Patientenhistorie die DEXA-Messung unabhängig von Alter oder Geschlecht erfolgen (McComsey 2010).

Die Prophylaxe und Therapie besteht unter anderem in der Reduktion der klassischen Risikofaktoren in Form von Beendigung von Nikotinkonsum, reduziertem Alkoholkonsum und verbesserter Vitamin D- und Calciumaufnahme. Da auch ein niedriger BMI ein Risikofaktor für Osteoporose ist, sollte ein adäquates Körpergewicht angestrebt werden. Relevant ist zudem die Senkung des Sturzrisikos. Regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern wird empfohlen, Immobilisation sollte vermieden werden. Die Studienlage über den Erfolg beim Einsatz von Hüftprotektoren ist inkonsistent. Auch hier ist der Ausgleich eines Vitamin D-Mangels (< 20 ng/ml), der mit einer proximalen Muskelschwäche, erhöhtem Sturzrisiko und erhöhter Mortalität einhergeht zu bedenken. Vitamin D3 Substitution führte in einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie bei HIV-infizierten Jugendlichen unter TDF-haltiger ART unabhängig vom Vitamin D3 Ausgangsstatus zu einem signifikanten Abfall der Parathormonspiegel, so dass der TDF-assoziierte KMD-Verlust hiermit evtl. verhindert werden kann (Havens 2012).

Bisher gibt es nicht ausreichend Evidenz, dass eine bestehende Knochendichteminderung oder das Vorliegen von Osteoporoserisikofaktoren generell einen wesentlichen Einfluss auf die Wahl der ART haben sollte. Insbesondere bei Kindern sollte

jedoch aufgrund der unzureichenden Datenlage bzgl. langfristiger Auswirkungen auf die Osteosynthese die Therapie mit Tenofovir nur mit besonderer Begründung erfolgen.

Bisphosphonate reduzieren die Knochenresorption und steigern die KMD bei HIV-infizierten Patienten. Verglichen mit der alleinigen Vitamin D/Calcium-Substitution wurde Alendronat gut toleriert und führte zu einem signifikanten KMD-Anstieg (McComsey 2007). Ähnliche Daten finden sich für Zoledronat, welches in einer plazebokontrollierten Studie zu einer signifikant stärkeren KMD-Zunahme an LWS (8,9 versus 2,6 %) und Hüfte (3,8 versus 0,8 %) führte (Bolland 2007). Ob die präventive Gabe von Bisphosphonaten auch bei HIV-infizierten Patienten Frakturen verhindert und wie hoch das Osteonekrosrisiko unter Langzeitanwendung ist, ist jedoch unklar. Raloxifen, ein knochenselektiver Östrogen-Rezeptor-Agonist, ist für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Bei der Anwendung bei HIV-infizierten Frauen ist Vorsicht geboten, da die Substanz Cytochrom P 450 3A4 hemmt, und dadurch PI-Spiegel erhöhen kann. Andere Substanzen wie Teriparatide (ein aktives Fragment des Parathormons), Calcitonin und Hormonersatztherapie mit Progesteron oder Östrogen wurden nicht gezielt bei HIV-infizierten Personen untersucht und können daher nicht in der Standardtherapie der Osteoporose empfohlen werden.

Osteonekrose

Eine Osteonekrose resultiert aus einem avaskulären, ischämischen Untergang zellulärer Knochenkomponenten. HIV-infizierte Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwa 100-fach erhöhtes Risiko. Mittels MRT-Untersuchungen wurde eine Osteonekrose bei 4,4 % der HIV-Patienten gesichert (Miller 2002). Am Femurkopf, der häufigsten Lokalisation, beträgt die jährliche Inzidenz asymptomatischer und symptomatischer Osteonekrosen 0,7 bzw. 0,3 % (Morse 2007). Die häufig bilateral auftretende Hüftkopfnekrose verläuft also oft asymptomatisch, dürfte aber auch mit Nekrosen anderer Knochen assoziiert sein. Ca. 11 % der zunächst asymptomatischen Patienten benötigen im Verlauf einen Hüftgelenksersatz (Morse 2007). Als Risikofaktoren wurden chronische Entzündungen, Kortikosteroidbehandlung und der Nachweis von Anti-Cardiolipin-Autoantikörpern identifiziert. Diese Risikofaktoren wurden jedoch nicht in allen Studien bestätigt (Miller 2002, Morse 2007). Auch die zuerst beschriebene Assoziation von Osteonekrose mit PIs und der durch sie induzierten Hypertriglyzeridämie wurde in Folgestudien nicht verifiziert (Miller 2002). Neben einer konsequenten Entlastung des betroffenen Gelenks besteht die operative Option in einer Hüftkopfentlastung durch Pridie-Bohrung oder einem künstlichen Gelenkersatz.

Osteomyelitis

Knocheninfektionen scheinen im Vergleich zu Gelenkinfektionen bei niedrigeren CD4-Zellzahlen aufzutreten. Staphylococcus aureus ist zwar der häufigste Erreger, aber bakterielle Mischinfektionen kommen bei einem beachtlichen Anteil der HIV-assoziierten Osteomyelitiden vor (Vassilopoulos 1997, Ventura 1997).

Tabelle 3: Knochenerkrankungen bei HIV-Infektion

Osteopenie/-porose	Osteomalazie	Osteonekrose
Charakteristika		
KMD vermindert, Frakturrisiko erhöht	Gestörte Knochen-mineralisierung	Avaskulärer Knocheninfarkt
Asymptomatisch bis zum Auftreten von Frakturen	Frakturrisiko erhöht	Akuter Knochenschmerz
Häufig bei HIV-Patienten	Knochenschmerzen	Selten, aber bei HIV-Patienten gehäuft
Prävalenz: Osteopenie 60 %, Osteoporose 10–15%	Pseudofrakturen (Looser-Zonen)	Häufigste Lokalisation
Multifaktorielle Ätiologie	Hohe Prävalenz von Vitamin D-Mangel bei HIV+	Femurkopf
Risikofaktoren		
Klassische Risikofaktoren ¹	Diätfehler	Fortgeschrittene HIV-Infektion (CD4-Nadir)
10-J-Wahrscheinlichkeit für Schenkelhalsfraktur (FRAX)	Mangelnde Sonnenlicht-exposition	Glukokortikoid-Therapie
• Alter > 40 Jahre	Dunkle Haut	i.v.-Drogenkonsum
• HIV als Risikofaktor	Malabsorption	Alkohol
• Evaluierung alle 2 Jahre DEXA bei Patienten ≥ 1 der folgenden Gruppen ³ :	Renaler Phosphatverlust (Fanconi-Syndrom) unter Tenofovir	Bisphosphonate (Kieferosteonekrose)
• Postmenop. Frauen		Sichelzellerkrankung
• Männer ≥ 50 Jahre		
• pathologische Fraktur		
• Hypogonadismus		
• Glukokortikoide		
Diagnostik		
DEXA-Scan	Serum: Vitamin D3, Calcium, Phosphat, alk. Phosphatase (knochenspezifisch), PTH-Spiegel bei Hypophosphatämie/ Phosphaturie an Fanconi-Syndrom denken	Magnetresonanztomographie
Röntgen LWS/BWS		
Ausschluss sekundärer Ursachen ²		
Therapie		
Vitamin D3 800–2000IE, Calcium 1000mg/Tag	Vitamin D3/ Calcium Behandlung sekundärer Ursachen	Konservativ: Gewichts-entlastung, Gelenkschonung
Bisphosphonate	Ggf. Tenofovir absetzen	Operativ: Pridie-Bohrung, Knochentransplantation, Totalendoprothese
Sturzrisiko senken		
Hüftprotektoren		

¹ Alter, weiblich, Hypogonadismus, Schenkelhalsfraktur in FA, BMI ≤19kg/m², VitD-Mangel, Rauchen, Immobilisation, Alkohol, Glukokortikoide (>5mg/Tag für >3 Monate)

² Hyperparathyreoidimus, -thyreose, Malabsorption, Hypogonadismus/Amenorrhoe, Autoimmun- und Leber-Erkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen, Diabetes mellitus

³ wenn T-Score normal, Wiederholung nach 3–5 Jahren in Gruppe 1+2, kein Re-Screening in Gruppe 3+4 solange Risikofaktoren unverändert, Re-Screening Gruppe 5 bei fortgesetzter Steroidtherapie
KMD=Knochenmineraldichte; FRAX www.shef.ac.uk/FRAX/

Literatur

- Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, et al. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007; 21:617-623.
- Basu D, Williams FM, Ahn CW, et al. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 55:466-472.
- Bengleil AS, Kambraki M, Al Fituri O, et al. Tenofovir toxicity in children: two clinical cases. *J Intl AIDS Soc* 2008; 11: P214.
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Clinical Review: low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4522-4528.
- Bolland MJ, Wang TK, Grey A, et al. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2721-2731.
- Bongiovanni M, Fausto A, Cicconi P, et al. Non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor-based HAART and osteoporosis in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 485-486.
- Boyce BF, Xing L: Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 Suppl 1, S1.
- Brooks JL, Galliciano K, Garber G, et al. Acute monoarthritis complicating therapy with indinavir. *AIDS* 2000; 14:2064-2065.
- Brown TT, McComsey GA, King MS, et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 554-61.
- Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther.* 2010; 15: 425-9.
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-2174.
- Bruera D, Luna N, David DO, et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1917-1923.
- Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, et al. Rheumatologic manifestations of infection with the HIV. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:567-573.
- Calabrese LH, Kelley DM, Myers A, et al. Rheumatic symptoms and human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variables in a longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum* 1991; 34:257-263.
- Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of HIV infection in the era of HAART: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:166-174.
- Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl 2:ii18-ii24.
- Campa A, Yang Z, Lai S, et al. HIV-related wasting in HIV-infected drug users in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1179-1185.
- Casetti I, Madruga JV, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 164-172.
- Castillo AB, Tarantal AF, Watnik MR, et al. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Orthop Res* 2002; 20: 1185-1189.
- Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22: 395-402.
- Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:710-712.
- Chahin N, Temesgen Z, Kurtin PJ, et al. HIV lumbosacral radiculoplexus neuropathy mimicking lymphoma: Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS) restricted to nerve? *Muscle Nerve* 2010; 41:276-282.
- Chariot P, Ruet E, Authier FJ, et al. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology* 1994; 44:1692-1696.
- Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol* 2000; 31:374-379.
- Chowdhry IA, Tan IJ, Mian N, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with features suggestive of HIV infection. *J Rheumatol* 2005; 32:1365-1368.
- Cicalini S, Gigli B, Palmieri F. Remission of Behçet's disease and keratoconjunctivitis sicca in an HIV-infected patient treated with HAART. *Int J STD AIDS* 2004; 15:139-140.
- Cotter EJ, Ip HS, Powderly WG, et al. Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 33.
- Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, et al. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 1521-1530.
- Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17: 513-520.
- Creighton S, Miller R, Edwards S, et al. Is ritonavir boosting associated with gout? *Int J STD AIDS* 2005; 16:362-364.
- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-1105.
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987; 317:1602-1603.

- Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, et al. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol* 2007; 61:466-475.
- Dao CN, Patel P, Overton ET, Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 396-405.
- Dave SP, Pernas FG, Roy S. The benign lymphoepithelial cyst and a classification system for lymphocytic parotid gland enlargement in the pediatric HIV population. *Laryngoscope* 2007; 117: 106-113.
- Disla E, Rhim HR, Reddy A, et al. Improvement in CD4 lymphocyte count in HIV-Reiter's syndrome after treatment with sulfasalazine. *J Rheumatol* 1994; 21:662-664.
- Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, et al. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 2004; 18: 475-483.
- Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in HIV-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2938-2945.
- Dori L, Buonomini AR, Viscione M et al. A case of rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2010; 24:473- 475.
- Drake WP, Byrd VM, Olsen NJ. Reactivation of systemic lupus erythematosus after initiation of HAART for AIDS. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:176-180.
- Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. ANRS 121 Hippocampe study group. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009; 23: 817-824.
- EACS-Guidelines 2009: www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/EACS-EuroGuidelines-2009FullVersion.pdf
- Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone* 2006; 38: 893-897.
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:861-8.
- Florence E, Schrooten W, Verdonck K, et al. Rheumatological complications associated with the use of indinavir and other protease inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:82-84.
- Fontaine C, Guiard-Schmid JB, Slama L, et al. Severe rhabdomyolysis during a hypersensitivity reaction to abacavir in a patient treated with ciprofibrate. *AIDS* 2005; 19:1927-1928.
- Foulon G, Wislez M, Naccache JM, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 38:418-425.
- Fox J, Peters B, Prakash M, et al. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 29-34.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.
- Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-411.
- Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation. *J Med Virol* 2008; 80: 1507-1514.
- Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009;23:1519-1529.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 99-103.
- Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, et al. Vitamin D3 Decreases Parathyroid Hormone in HIV-Infected Youth Being Treated With Tenofovir: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1013-1025.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1119-1129.
- Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TK, et al. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49, 298-308.
- Jellis JE. Human immunodeficiency virus and osteoarticular tuberculosis. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 398:27-31.
- Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. HIV-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003; 49:172-178.
- King C, Ilic A, Koelsch K, et al. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* 2004; 117:265-277.
- Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19: 2031-2033.
- Konishi M, Takahashi K, Yoshimoto E, et al. Association between osteopenia/osteoporosis and the serum RANKL in HIV-infected patients. *AIDS* 2005; 19: 1240-1241.
- Lebrecht D, Deveaud C, Beauvoit B, et al. Uridine supplementation antagonizes zidovudine-induced mitochondrial myopathy and hyperlactatemia in mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58:318-26.
- Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, et al. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J AIDS* 2009; 51: 258-63.
- Lenner R, Bregman Z, Teirstein AS, et al. Recurrent pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients receiving HAART. *Chest* 2001; 119:978-981.
- Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, et al. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant HIV and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007; 34:1353-1355.

- Louizou S, Singh S, Wypkema E, et al. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1106-1111.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1591-601.
- Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J AIDS* 2009; 51: 290-7.
- Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:372-375.
- McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007, 21, 2473-2482.
- McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202. *JID* 2011; 203: 1791-1801.
- McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 937-46.
- McDermott AY, Terrin N, Wanke C, et al. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1662-1670.
- McGonagle D, Reade S, Marzo-Ortega H et al. Human immunodeficiency virus associated spondyloarthropathy: pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:696-8.
- Miller KD, Masur H, Jones EC, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17-25.
- Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of HIV infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:265-287.
- Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 482-490.
- Morse CG, Mican JM, Jones EC, et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:739-748.
- Mulligan K, Glidden D, Donzales P, et al. Effects of FTC/TDF on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the global iPrEx Study. Abstract 94LB, 18th CROI. 2011 Boston, USA.
- Mundy LM, Youk AO, McComsey GA, et al. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case control analysis in a health-insured population. *AIDS*. 2012; doi: 10.1097/QAD.0b013e328351997f.
- Munoz FS, Cardenal A, Balsa A, et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with HIV infection. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:30-39.
- Pan G, Wu X, McKenna MA, et al. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 608-620.
- Pan G, Yang Z, Ballinger SW, et al. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by HAART for AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 297-308.
- Patel SR, Olinginski TP, Perruquet JL, et al. Pyomyositis: clinical features and predisposing conditions. *J Rheumatol* 1997; 24:1734-1738.
- Pouchot J, Simonpoli AM, Bortolotti V et al. Painful articular syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1992;152:646-649.
- Rivas P, Gorgolas M, Garcia-Delgado R, et al. Evolution of bone mineral density in AIDS patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/ritonavir. *HIV Med* 2008; 9: 89-95.
- Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25: 9-14.
- Scotto G, Cibelli DC, Saracino A, et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J Infect* 2006; 52:294-299.
- Sebeny PJ, Keith MP, Love KM et al. Refractory polyarticular gouty arthritis as a manifestation of IRIS. *J Clin Rheumatol* 2010; 16:40-2.
- Seminari E, Castagna A, Soldarini A, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Med* 2005; 6: 145-150.
- Sperber K, Chiang G, Chen H et al. Comparison of hydroxychloroquine with zidovudine in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Ther* 1997; 19:913-923.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:963-972.
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent ART 14: F63-F67.
- Teichmann J, Lange U, Discher T, et al. Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus-1 Infected Men with Hypogonadism Prior to Highly-active-antiretroviral-therapy (HAART). *Eur J Med Res* 2009; 14: 59-64.
- Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3499-3504.
- Van Rompay KK, Brignolo LL, Meyer DJ, et al. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1469-1487.

- van Vonderen MG, Lips P, van Agtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009; 23:1367-1376.
- Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, et al. Musculoskeletal infections in patients with HIV infection. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:284-294.
- Ventura G, Gasparini G, Lucia MB, et al. Osteoarticular bacterial infections are rare in HIV-infected patients. 14 cases found among 4,023 HIV-infected patients. *Acta Orthop Scand* 1997; 68:554-558.
- Walker UA, Hoffmann C, Enters M et al. High serum urate in HIV-infected persons: the choice of the antiretroviral drug matters. *AIDS* 2006; 20:1556-1558.
- Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1001-3
- Withrington RH, Cornes P, Harris JR et al. Isolation of HIV from synovial fluid of a patient with reactive arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:484.
- Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K, et al Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2008; 22: 1382-4.

34. HIV-assoziierte Thrombozytopenie

HEINZ-AUGUST HORST

Die Thrombozytopenie ist eine der häufigsten hämatologischen Komplikationen der HIV-Infektion. Die Häufigkeit nimmt ohne ART mit der Dauer der Infektion deutlich zu (Heyward 1988), und es wurden kumulative Inzidenzen über 10 Jahre von bis zu 45 % beschrieben (Eyster 1993). Zu einer signifikanten Häufung von Thrombozytopenien kommt es aber auch bei Patienten, die mit zuvor normalen Thrombozytenzahlen ihre ART pausieren (Bouldouyre 2009). Die Thrombozytopenien sind zumeist mild – Werte unter $30.000/\mu\text{l}$ wurden nur bei 6–24 % der HIV-assoziierten Thrombozytopenien beobachtet (Finazzi 1990, Mientjes 1992). Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie entsteht vor allem durch zwei Mechanismen: Einerseits einem vermehrten, immunologisch bedingten Abbau der Thrombozyten, andererseits einer verminderten Thrombozytenproduktion durch die Megakaryozyten. In frühen Infektionsstadien scheint vor allem der gesteigerte Abbau die Thrombozytopenie zu verursachen, bei fortgeschrittener HIV-Infektion ist es eine Kombination beider Mechanismen (Najejan 1994).

Tabelle 1: Ursachen einer Thrombozytopenie (außer durch HIV selbst)

Pseudo-Thrombozytopenie

Toxische Knochenmarkschädigung durch Medikamente (z. B. TMP-SMX, Rifampicin oder Ethambutol), Drogen, Strahlung

Infektionen wie HCV, *Helicobacter pylori*, CMV, MAC

Malignome wie chronische lymphatische Leukämie, hochmaligne Lymphome

Immunologisch: Lupus erythematodes, Immuntthyreoiditis, Evans-Syndrom, Heparin

Weitere Ursachen: HUS, TTP, Hypersplenismus

Klinik

Bei den meisten Patienten treten allenfalls leichte Schleimhautblutungen wie Pechen, Ekchymosen, Gingivablutungen oder Epistaxis auf. Ernste gastrointestinale oder intrazerebrale Blutungen sind selten und werden nur bei Thrombozytenwerten unter $30.000/\mu\text{l}$ beobachtet. Im Gegensatz zu Patienten mit einer ITP haben Patienten mit HIV-assoziiertes Thrombozytopenie oft eine mäßige Splenomegalie und vergrößerte Lymphknoten. Spontane Remissionen wurden in 10–20 % und vor allem bei leichten Fällen beschrieben (Walsh 1985, Abrams 1986).

Diagnose

Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie ist eine wiederholt bestätigte isolierte Thrombozytopenie mit Werten von unter 150.000 Thrombozyten/ μl . Die Thrombozyten weisen oftmals eine erhöhte Größenvarianz auf. Im Knochenmark ist die Häufigkeit der Megakaryozyten normal bis gesteigert.

Differentialdiagnostisch ist eine EDTA-induzierte Pseudo-Thrombozytopenie ebenso auszuschließen wie eine durch myelotoxische Medikamente, Drogen, CMV oder atypische Mykobakterien (MAC) ausgelöste Knochenmarkschädigung. Das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist bei HIV-Patienten wahrscheinlich erhöht (Thompson 2007). In Einzelfällen treten Thrombozytopenien auch unter einer ART auf (Lebensztejn 2002, Camino 2003). Die Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Ursachen. Wichtig ist die Abgrenzung gegenüber der thrombotisch-thrombozytopenischen

Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS), zwei ebenfalls bei HIV vermehrt auftretenden, lebensbedrohlichen Erkrankungen, die mit einer nicht-immunologisch bedingten peripheren Thrombozytendestruktion einhergehen. Auch bei Leberinsuffizienz (chronische Hepatitis C!) sind die Thrombozyten häufig erniedrigt.

Therapie

Die Therapie basiert auf zwei Prinzipien: ART und – bei schweren Formen – einer Behandlung u. a. mit Glukokortikoiden, Immunglobulinen und/oder anti-(Rh)D, in Anlehnung an die Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (Neunert 2011) und die aktuellen internationalen Empfehlungen (Provan 2010). Auch eine Splenektomie kann bei Versagen der medikamentösen Therapien indiziert sein. Tabelle 2 gibt dazu eine Übersicht.

Tabelle 2: Therapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie

Klinische Situation	Therapie
Asymptomatisch und Thrombozyten > 30.000/ μ l	ART
Thrombozyten < 30.000/ μ l oder Thrombozyten < 50.000/ μ l und deutliche Schleimhautblutungen	ART plus Erstlinientherapie: Kortikosteroide Folgetherapie(n)*: Immunglobuline, Anti-(Rh)D, Splenektomie, Rituximab, Azathioprin
Bedrohliche Blutungen	Thrombozytentransfusion und Kortikosteroide, evtl. zusätzlich Immunglobuline

* Die Folgetherapie bei Kortikosteroid-Versagen wird durch die Erfahrung des Behandlers geprägt, da kaum Daten prospektiver randomisierter Studie vorliegen (Vesely 2004).

ART: führt bei den meisten Patienten innerhalb von drei Monaten zu einer Erholung der Thrombozytenzahl (Arranz Caso 1999, Servais 2001). Der Effekt ist unabhängig von den verwendeten Substanzen und der Höhe der Thrombozyten bei Therapiebeginn (Arranz Caso 1999). Zu beachten ist, dass während antiretroviraler Therapiepausen häufig Thrombozytopenien auftreten, insbesondere bei voran gegangener Thrombozytopenie (Ananworanich 2003). Eine über ART hinausgehende Therapie ist indiziert bei unter 30.000 Thrombozyten/ μ l sowie bei unter 50.000 Thrombozyten/ μ l und gleichzeitigen ausgeprägten Schleimhautblutungen oder Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus oder peptischen Ulzera (George 1996).

Kortikosteroide: sind der Standard in der Initialtherapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie. Unter 0,5–1,0 mg/kg Prednisolon oder Prednison wird in 60–90 % ein wesentlicher Thrombozytenanstieg erreicht (Gottlieb 1983, Abrams 1986). Nach einem Ansprechen, das innerhalb weniger Tage zu erwarten ist, sollte die Anfangsdosis über 3–6 Wochen weitergeführt werden und dann abhängig von der Thrombozytenzahl, die möglichst über 60.000/ μ l liegen sollte, zügig ausgeschlichen werden. Bei lebensbedrohlichen Blutungen empfehlen wir höhere Dosen (1 g Methylprednisolon/Tag für 3 Tage mit dann stufenweiser Dosisreduktion). Eine Alternative zu der oftmals recht langen Predniso(lo)n-Therapie, die insbesondere bei schlechtem Immunstatus zu Komplikationen führen kann, ist möglicherweise die kurzfristige Gabe von hochdosiertem Dexamethason. Nach einer viertägigen Behandlung mit 40 mg Dexamethason/die ließ sich bei nicht HIV-infizierten Patienten mit Thrombozytopenie in 85 % ein Ansprechen erreichen. Lediglich 50 % hatten innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv der Thrombozytopenie (Cheng 2003). Nach 4 Zyklen

dieser Dexamethasontherapie, die jeweils in 14 tägigem Abstand gegeben wurde, konnte in 74 % ein Ansprechen für mindestens 8 Monate beobachtet werden (Mazzucconi 2007). Retrospektive Studien an HIV-negativen Patienten mit ITP weisen bei längerer Steroidgabe auf eine erhöhte Rate auch fataler Infektionen hin (Godeau 2007).

Polyvalente Immunglobuline: werden in einer Dosis von 1 g/kg/Tag für 1–2 Tage eingesetzt bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide, Kontraindikationen für Kortikosteroide oder bei bedrohlichen Blutungen. Die Ansprechrate liegt bei etwa 60 %. Ohne Erhaltungstherapie fallen die Thrombozyten jedoch zumeist nach wenigen Wochen wieder ab und erreichen nach etwa einem Monat das Ausgangsniveau vor Behandlung (Godeau 2007).

Anti-(Rh)D: Die intravenöse Gabe von anti-(Rh)D ist eine interessante Behandlungsmöglichkeit der HIV-assoziierten Thrombozytopenie. Der Wirkmechanismus basiert wie bei polyvalenten Immunglobulinen auf einer Blockade der Fc-Rezeptoren von Makrophagen u. a. in der Milz. Hierdurch wird der Abbau der mit Autoantikörpern beladenen Thrombozyten vermindert. Mit einer Ansprechrate von 64 % war die Wirksamkeit von anti-(Rh)D im Vergleich zu Immunglobulinen sowohl hinsichtlich Höhe als auch Dauer des Plättchenanstiegs signifikant besser (Scaradavou 1997). Das Präparat WinRho anti-(Rh)D (Cangene Corporation) muss aber importiert werden, da es 2009 aufgrund von Sicherheits- und Effektivitätserwägungen vom europäischen Markt genommen wurde. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 50–75 µg/kg Körpergewicht als 5 minütige Kurzinfusion. Zu berücksichtigen ist, dass eine Wirkung nur bei Rh-positiven Patienten zu erwarten ist. Patienten nach Splenektomie zeigen kein oder nur minimales Ansprechen. Die wesentliche Nebenwirkung ist ein hämolytischer Hb-Abfall, der jedoch im Mittel weniger als 1 g/dl beträgt (Scaradavou 1997). Bei bereits bestehender Hämolyse (Evans-Syndrom) darf kein anti-(Rh)D eingesetzt werden.

Splenektomie: ist effektiv, auch nach Versagen einer Kortikosteroid- und Immunglobulin-Therapie. Die Thrombozytenzahl steigt in der Regel innerhalb der ersten postoperativen Woche an, meist werden Normwerte über 150.000 Thrombozyten/µl erreicht (Ravikumar 1989). Die durch eine Splenektomie befürchtete zusätzliche Schwächung des Immunsystems wurde in einer Langzeitbeobachtung nicht beobachtet (Oksenhendler 1993). Zur Prophylaxe lebensbedrohlicher bakterieller Infekte wird eine Vakzinierung gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und Meningokokken spätestens zwei Wochen vor Splenektomie empfohlen (George 1996). Das Impfansprechen ist jedoch bei CD4-Zellzahlen unterhalb von 400/µl unsicher (Greub 1996). Eine Splenektomie sollte daher nur in Einzelfällen bei therapieresistenter schwerer Thrombozytopenie und nach einer Beobachtungszeit von möglichst nicht weniger als 3 bis 6 Monaten erfolgen.

Rituximab: Auch der CD20-Antikörper Rituximab wurde erfolgreich bei der HIV-assoziierten Thrombozytopenie eingesetzt (Ahmad 2004). Insbesondere bei niedriger CD4-Zellzahl (<100/µl) sollte Rituximab nur nach sorgfältiger Abwägung eingesetzt werden, da es möglicherweise zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. In mehreren Fällen wurden – bei HIV-negativen Patienten – fatal verlaufende progressive multifokale Leukoenzephalopathien beobachtet (Carson 2009). In einer umfangreichen Analyse der Literatur zur klinischen Wirksamkeit von Rituximab bei HIV-negativen Patienten (Alter über 15 Jahre) mit ITP konnte ein Ansprechen (Thrombozyten >50.000/µl) in über 60 % nachgewiesen werden. Der Thrombozytenanstieg trat gewöhnlich nach 3–8 Wochen ein und hielt für 2–48 Monate an (Arnold 2007). Für Patienten mit therapieresistenter ITP wird der Ersatz einer Splenektomie durch die Behandlung mit Rituximab diskutiert (Godeau 2007).

Interferon- α : Die Wirksamkeit von Interferon- α gegenüber Plazebo (Dosis 3 Mio IE 3 x/Woche) konnte in einer kleinen randomisierten Doppelblind-Studie an 15 Patienten mit HIV-assoziiierter Thrombozytopenie nachgewiesen werden (Marroni 1994). Ein signifikanter Anstieg wurde nach drei Wochen beobachtet. Die Thrombozytenwerte fielen allerdings nach Therapieende wieder auf die Ausgangswerte ab. Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome und – seltener – Zytopenien.

Thrombozytensubstitution: Da der vermehrte Thrombozytenabbau ein wesentlicher Mechanismus der HIV-assoziierten Thrombozytopenie ist, ist eine Thrombozytensubstitution nur in Ausnahmesituationen wie einer lebensbedrohlichen Blutung sinnvoll. Gleichzeitig werden Kortikosteroide und/oder Immunglobuline gegeben. Substituiert werden sollte auch vor geplanter Splenektomie, wenn die Thrombozytenwerte trotz adäquater Therapie unter 10.000/ μ l liegen.

Thrombopoetische Faktoren: Eine neue Behandlungsmöglichkeit bieten Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten. Mit subkutanen Gaben des Peptids Romiplostim konnte in Phase III-Studien an HIV-negativen Patienten ein Anstieg der Thrombozytenzahl bei 88 % der nicht-splenektomierten und bei 79 % der splenektomierten Patienten erreicht werden. Ein dauerhafter Anstieg wurde in 56 % bzw. 38 % beobachtet (Kuter 2008). Die Dosierung beträgt zunächst 1 μ g/kg s. c. 1-mal wöchentlich, dann 1–10 μ g/kg s. c. 1-mal wöchentlich angepasst an die Plättchenzahl. Mit einem Wirkeintritt ist nach 7–10 Tagen zu rechnen. Eine Ansprechrate von über 80 % wurde auch unter dem „Small-Molecule“ Eltrombopag gesehen, das den Vorteil der oralen Einnahme hat (Bussel 2006+2007). Die Dosierung beträgt zunächst einmal täglich 50 mg p. o., dann täglich 25–75 mg, angepasst an die Plättchenzahl. Mit einem Wirkeintritt ist ebenfalls nach 7–10 Tagen zu rechnen. Für Eltrombopag wurde auch ein positiver Effekt auf HCV-assoziierte Thrombozytopenien gezeigt (McHutchison 2007). Bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren (LPV/RTV) ist zu berücksichtigen, dass für Eltrombopag eine um 17 % verminderte Plasma-AUC beschrieben wurde (Wire 2012). Systematische Untersuchungen bei HIV-assoziierten Thrombozytopenien stehen ebenso aus wie ausreichende Daten zur Sicherheit dieser Substanzen bei langfristiger Gabe. Beide Substanzen sind in Deutschland zur Behandlung der HIV-assoziierten Thrombozytopenie noch nicht zugelassen.

Zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten: Es wurde über eine Vielzahl weiterer Behandlungen der HIV-assoziierten Thrombozytopenie wie zum Beispiel Danazol und Azathioprin berichtet (Glatt 1995). Die Fallzahlen sind jedoch zumeist klein und der Effekt nicht gesichert.

Literatur

- Abrams DI, Kiprov D, Goedert JJ, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type III and development of the AIDS in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1986; 104: 47-50.
- Ahmad HN, Ball C, Height SE, Rees DC. Rituximab in chronic, recurrent HIV-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004; 127: 607-608.
- Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37:723-5.
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33.
- Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy HAART on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1999; 341: 1239-40.
- Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 531-537.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh M, et al. Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor. *Blood* 2006; 108: 144a Abstract 475.
- Bussel JB, Kuter DJ, George JN et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355: 1672-1681.

- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47.
- Camino N, Núñez M, Blanco F, González-Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Indinavir-induced thrombocytopenia. *AIDS Patient Care STD* 2003; 17: 103-104.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-4840.
- Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *NEJM* 2003; 349: 831-6.
- Eyster ME, Rabkin CS, Hilgartner MW, et al. HIV-related conditions in children and adults with hemophilia: rates, relationship to CD4 counts, and predictive value. *Blood* 1993; 81: 828-834.
- Finazzi G, Mannucci PM, Lazzarin A, et al. Low incidence of bleeding from HIV-related thrombocytopenia in drug addicts and hemophiliacs: implications for therapeutic strategies. *Eur J Haematol* 1990; 45: 82-85.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
- Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 535-556.
- Glatt AE and Anand A. Thrombocytopenia in patients infected with HIV: Treatment Update. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 415-23.
- Gottlieb MS, Groopman JE, Weinstein WM, Fahey JL, Detels R: The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 208-20.
- Greub G, Erard P, von Overbeck J. HIV infection and splenectomy: 3 cases and literature review. *Schweiz Med Wochschr* 1996; 126: 1524-9.
- Heyward WL, Curran JW: The epidemiology of AIDS in the US. *Sci Am* 1988; 259: 72-81.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
- Lebensztejn DM, Kaczmarek M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. *AJG* 2002; 97: 2687-2688.
- Marroni M, Gresele P, Landonio G, et al. Interferon- α is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective placebo-controlled double-blind trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 423-429.
- Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-1407.
- McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227-36.
- Mientjies GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, von dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol* 1992; 82: 615-619.
- Najejan Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 415-420.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
- Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in HIV-related immune thrombocytopenia. *Blood* 1993; 82: 29-32.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
- Ravikumar TS, Allen JD, Bothe A Jr, Steele G Jr. Splenectomy. The treatment of choice for HIV-related immune thrombocytopenia? *Arch Surg* 1989; 124: 625-628.
- Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89: 2689-700.
- Servais J, Nkoghe D, Schmit J-C, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001; 28: 221-225.
- Thompson GR 3rd, Lawrence VA, Crawford GE. HIV infection increases the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Infect Dis* 2007;45:1393-6.
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 2004;140:112-120.
- Walsh C, Krigel R, Lennette F, Karpatsin S. Thrombocytopenia in homosexual patients. Prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with AIDS. *Ann Intern Med* 1985; 103: 542-545.
- Wire MB, McLean HB, Pendry C, Theodore D, Park JW, Peng B. Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; Epub

35. HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) und HIV-assoziierte Myelopathie

CHRISTIAN EGGERS UND THORSTEN ROSENKRANZ

HAND

Die HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (engl. *HIV-1-associated neurocognitive disorder* (HAND)) beruht auf einer Infektion des ZNS mit HIV. Unbehandelt repliziert das Virus auf hohem Niveau in Makrophagen und Mikrogliazellen des Hirnparenchyms. Neurone sind nicht sicher infiziert, jedoch kommt es über immunpathologische Mechanismen zur Funktions- und strukturellen Störung dieser Zellen. Das ZNS ist bei der HIV-1-Infektion bezüglich Virusreplikation und viraler Quasispezies ein vom hämatolymphatischen System partiell unabhängiges Kompartiment (Eggers 2003). Die 2007 aktualisierte Klassifikation von HAND unterscheidet die Stadien bzw. Schweregrade „asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung (*impairment*)“ (ANI), „milde neurokognitive Störung (*disorder*)“ (MND) und „HIV-assoziierte Demenz“ (HAD) (Antinori 2007).

Mit der Angleichung der Lebenserwartung behandelter HIV-Patienten an die der Allgemeinbevölkerung in der entwickelten Welt ist die Prävalenz von HAND auf 20 bis 50 % gestiegen (Sacktor 2002). Jüngere Arbeiten fanden bei rund der Hälfte einer großen HIV-positiven Population eine neurokognitive Störung. Mit dem breiten Einsatz von ART ist die Prävalenz schwerer Fälle zurückgegangen, die der leichten Fälle aber gestiegen (Heaton 2010+2011). Im Stadium CDC A ist die Häufigkeit leicht bis mäßig ausgeprägter neurokognitiver Störungen heute höher als in der Prä-HAART-Ära. HAND ist mit verkürztem Überleben assoziiert (Sevigny 2007). In der Prä-HAART-Ära erkrankten 15–20 % der Patienten an HAND. Durch ART ist die Inzidenz zurückgegangen, wenngleich geringer als bei anderen AIDS-Manifestationen (Dore 2003). Während die prinzipielle Behandelbarkeit einer HAND mittels ART in einem therapeutischen Patienten unstrittig ist, sind Maß und die Dauerhaftigkeit dieser Effekte noch unsicher. Mehrere Studien berichten über Patienten mit supprimierter Plasmapläsmavirämie, die chronisch progrediente und teils fluktuierende kognitive Störungen entwickelten (Brew 2004, Antinori 2007, Canestri 2010). Längsschnittuntersuchungen zum Verlauf kognitiver Störungen bei asymptomatischen HIV-Patienten ergaben überwiegend stabile kognitive Leistungen über fünf Jahre (Cole 2007). Patienten mit anfangs niedriger CD4-Zellzahl zeigten auch Jahre nach ART-Beginn schlechtere kognitive Leistungen als HIV-Negative, allerdings mit Besserungstendenz im Verlauf (McCutchan 2007). Auch bei Patienten mit lang anhaltender stabiler Virus-suppression sind subjektive Klagen über verminderte Hirnleistung und neuropsychologisch objektivierbare Leistungseinbußen bis hin zur HIV-assoziierten Demenz häufig (Simioni 2010). Schwere HIV-Demenzen sind heute bei behandelten Patienten selten (Price 2008). Hingegen werden in der täglichen Praxis leichtere und bezüglich der Erwerbsarbeit durchaus relevante neurokognitive Störungen häufig gesehen; und diese treten in diesen Jahren in früheren Stadien der HIV-induzierten Immunsuppression auf (Sacktor 2001, Dore 2003).

In der prä-HAART-Ära waren vor allem die Liquor- und Plasma-Viruslast sowie die aktuellen CD4-Zellzahlen signifikante Prädiktoren der Entwicklung einer HAND. Mittlerweile besteht dieser Zusammenhang nicht mehr. Jüngere Quer- und Längsschnitt-Studien ermittelten vielmehr folgende Risikofaktoren für kognitive Störungen: den CD4-Zell-Nadir, eine vorbestehende schwere Immunsuppression oder AIDS, längere Dauer der HIV-Infektion, geringerer Bildungsgrad, höheres Alter und erhöhte Plasmakonzentrationen von TNF-alpha und MCP-1 (Sevigny 2004, Robertson 2007,

Tozzi 2007, Bhaskaran 2008, Ellis 2011). Die Entwicklung und Persistenz der HAND trotz systemisch „funktionierender“ Therapie ist eventuell erklärbar durch chronisch erhöhte Parameter der Immunaktivierung (z.B. Neopterin) im ZNS (Eden 2007, Lackner 2010), was eine gewisse „Abkoppelung“ der Vorgänge im Gehirn von denen im systemischen Kompartiment nahe legt.

Selten entwickelt sich eine teils schwere HIV-Demenz bei Patienten mit systemisch gut supprimierter Viruslast, wobei im Liquor eine hohe Viruslast bestehen kann (Venkataramana 2006, Canestri 2010). Histopathologisch waren in diesen Fällen zahlreiche perivaskulär und im Parenchym, teils in unmittelbarer Nähe zu Neuronen gelegene CD8-positive Lymphozyten auffällig. Pathogenetisch wird bei supprimiertem Virus in Blut und ZNS ein Immunrekonstitutionssyndrom gegen HIV selbst angenommen.

Klinik

HAND wird zu den subkortikalen Demenzen gerechnet. Durch den breiten Einsatz von ART ist es zu einer Verschiebung der Charakteristika mit mehr kortikalen Zeichen wie mnestischen und geringerer motorischer Störung gekommen (Heaton 2011). HAND entwickelt sich über Wochen und Monate. Bei schnellerer Entwicklung ist an andere Ursachen zu denken. Ist der Patient durch Fieber, Müdigkeit, Sedierung oder eine akute Erkrankung in einem reduzierten Allgemein- bzw. Bewusstseinszustand, darf die Diagnose nur nach einer Verlaufsuntersuchung unter gebesserten Bedingungen gestellt werden.

Tabelle 1: Symptome der HAND (eigen- und fremdanamnestic)

Kognition	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung aller gedanklichen Leistungen (Auffassung, Verarbeitung)
Emotional	Verlust von Antrieb und Initiative, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit
Motorik	Verlangsamung und Störung der Feinmotorik (z.B. Tippen auf Rechnertastatur, Knöpfe schließen), Gangstörung
Vegetativ	Miktionsstörung (Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Tabelle 2: Befunde bei der HAND

Psychopathologischer Befund	In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontaneität, Ablenkbarkeit Im fortgeschrittenen Stadium zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation. Im Endstadium Mutismus
Neuropsychologischer Befund	Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernsparne) und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren), gestörte Exekutivfunktionen (Pfadfindertest) Psychomotorische Verlangsamung (z.B. Monate rückwärts aufsagen)
Neurologischer Befund	Frühes Stadium (ANI) oft unauffällig. Im mittleren und späten Stadium (MND, HAD): Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gel. kleinschrittiger Gang und Tremor. Später Steigerung der Muskeleigenreflexe mit positivem Babinski, Verlangsamung der Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung. Gelegentlich begleitende Polyneuropathie. Im Endstadium spastische Tetraplegie und Inkontinenz

Die Symptome werden von Angehörigen manchmal eher bemerkt als vom Betroffenen selbst (Fremdanamnese!). Typische Klagen sind Verlangsamung, Gedächtnis-, Konzentrations- und Antriebsstörungen, milde depressive Symptome und affektive Verflachung. Zu Symptomen und Befunden siehe Tabellen 1 und 2.

Eine eindeutige Vigilanzstörung, Herd- bzw. Seitenzeichen (z. B. Hemiparese, Aphasie) oder Meningismus gehört ebenso wenig zum Bild der HAND wie psychotische Symptome ohne begleitende kognitiv-motorische Störung. Die Koinzidenz von HAND und Psychose ist gering. Auch fokale und generalisierte epileptische Anfälle sind selten. Der Schweregrad kann klinisch-funktionell nach der Memorial-Sloan-Kettering-Skala (Price 1988) eingeteilt werden:

Stadium 0:	(normal) Normale kognitive und motorische Leistungen
Stadium 0,5:	(unklar/subklinisch) Keine Beeinträchtigung der Arbeit oder täglicher Verrichtungen. Gang normal. Evtl. gering verlangsamte Okulo-/Extremitätenmotorik
Stadium 1:	(leicht) Kann alle außer den anspruchsvollen Tätigkeiten bei der Arbeit und im täglichen Leben leisten. Eindeutige Hinweise auf kognitive oder motorische Störungen. Gang ohne Hilfe möglich
Stadium 2:	(mittelgradig) Nicht mehr arbeitsfähig. Kann nur einfachere Tätigkeiten des täglichen Lebens leisten. Gangstörung, evtl. Gehhilfe notwendig
Stadium 3:	(schwer) Ausgeprägte kognitive Störung (kann auch für die eigene Person relevanten neuen Informationen nicht mehr folgen, komplexe Unterhaltung nicht möglich, erhebliche psychomotorische Verlangsamung) oder ausgeprägte motorische Störung (Gang nur noch mit z. B. Rollator, relevante Verlangsamung und Ungeschicklichkeit der Armmotorik)
Stadium 4:	(Endzustand) Nahezu oder komplett mutistisch. Stark beinbetonte spastische Tetraparese bis -plegie. Harn- und Stuhlinkontinenz. Ausdrücken und Verstehen nur noch einfachster Inhalte

Diagnostik

Die Diagnose HAND wird aus der Zusammenschau klinischer und technisch-diagnostischer Befunde gestellt. Kein technischer Zusatzbefund für sich allein belegt die Diagnose HAND. Die Diagnose bedarf immer des Ausschlusses anderer Erkrankungen (Tabelle 3).

Klinisch steht die kognitive Störung im Vordergrund. Psychopathologische und mehr noch motorische Störungen können am Anfang fehlen oder diskret sein, sind aber bei ausgeprägter Demenz (Stadium HAD) immer vorhanden (Tabelle 2). Die kognitive Störung kann mit der HIV-Demenz-Skala (Morgan 2007) als einfachem Bedside-Test gut erfasst und quantifiziert werden.

Die wichtigste Aufgabe der Zusatzdiagnostik ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen. Methode der Wahl ist das MRT. Im Stadium der Demenz (HAD) finden sich oft flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie und eine globale Hirnatrophie. Diese Befunde sind aber weder spezifisch noch sehr sensitiv für die HAND. Im Unterschied zur PML sind die sog. U-Fasern meist nicht beteiligt, d.h. die Marklagerveränderungen reichen nicht bis ans Rindenband heran. Deutlich asymmetrische Hyperintensitäten, Ödem, Raumforderung und Kontrastmittel-Aufnahme passen nicht zur HAND.

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der (ausgeprägteren) HAND und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Neurolues	Antikörperdiagnostik und Liquoranalyse (Pleozytose >45/3) (typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen)
CMV-Enzephalitis	Liquor (Pleozytose, evtl. granulozytär; Glukose erniedrigt, Gesamt-Eiweiß erhöht) PCR in Liquor, CMV-Antigen (pp65) im Blut Antikörper in Blut und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex) MRT (evtl. Hyperintensität und KM-Anreicherung subependymal) Meist bestehen andere CMV-Manifest. (z. B. Retinitis, Colitis)
Toxoplasmose	CT/MRT (uni- oder multifokale Läsionen oft in Basalganglien oder Thalamus mit Raumforderung, Ödem und KM-Anreicherung) Antikörper in Blut und Liquor (Seronegativität selten) (Kann selten als diffuse Mikrogliaknötchen-Enzephalitis ablaufen)
primäres ZNS-Lymphom (PZNSL)	MRT/CT (uni- oder multifokale, oft ventrikelnaher Läsionen mit Raumforderung, Ödem und KM-Aufnahme) Liquor-Zytologie (ggf. Immunzytologie) EBV-PCR (PZNSL sind fast immer EBV-induziert) PET oder SPECT (Mehranreicherung des Tracers)
VZV-Enzephalitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen) IgG-Antikörper in Blut und Liquor (Akutmuster kann fehlen) PCR auf VZV in Liquor Meist vorhergehende/begleitende kutane Zoster-Manifestationen
Kryptokokkose	Liquor (Eröffnungsdruck oft erhöht, Zellzahl und Eiweiß manchmal normal), Tuschefärbung Liquor Kryptokokken-Antigen in Blut und Liquor, Pilzkultur
Tuberkulöse Meningitis andere Bakterien	Liquor, Kultur, Mykobakterien-PCR Entsprechende Erregerdiagnostik
Progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML)	MRT (uni- oder multifokale Läsionen der weißen Substanz ohne Raumforderung, Ödem und KM-Anreicherung) PCR auf JC-Virus im Liquor
Intoxikation	Medikamentenspiegel / Drogenscreening
Metabolische Enzephalopathie und schlechter Allgemeinzustand	Labor (Blutbild, Elektrolyte, Niere, Leber, ggf. TSH und Cortisol) Hypoxämie? (Blutgasanalyse) Stark verminderter AZ? (Bettlägerigkeit bei Kachexie, Fieber)
Depression mit „Pseudodemenz“	Psychiatrische Untersuchung
Andere Formen der „subkortikalen“ Demenzen	M. Alzheimer, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), Lewy-Körper-Demenz, Normaldruckhydrozephalus, andere neurodegenerative Erkrankungen

Im Liquor ist die Zellzahl meist normal bis eher niedrig. Sie kann aber bei Patienten, die unter einer mindestens partiell wirksamen ART stehen, auch leicht erhöht sein, was dann einen entzündlichen Charakter der HAND evtl. im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms nahe legt. Gesamteiweiß und Albumin-Quotient können gering erhöht sein (Schrankenstörung). Oligoklonale Banden und ein erhöhter IgG-Quotient als Ausdruck einer autochthonen IgG-Produktion im ZNS sind nicht spe-

zifisch, sondern finden sich häufig schon im asymptomatischen Stadium der HIV-Infektion.

Ohne ART ist die Viruslast im Liquor statistisch gegenüber Nicht-Dementen erhöht, jedoch ist dieser Zusammenhang im Einzelfall von geringem diagnostischen Wert. Außerdem ist diese Korrelation bei antiretroviral behandelten Patienten nicht mehr signifikant (McArthur 2004, Heaton 2011). Eine Arbeit zeigte eine Erniedrigung des Aβ42 (Spaltprodukt des Amyloid-Precursor-Proteins APP) im Liquor, wie dies für die Alzheimer-Demenz typisch ist. Allerdings war die Konzentration des Proteins τ (tau) im Liquor bei den HIV-Patienten nicht erhöht (Clifford 2009), so dass sich hiermit ein neuer diagnostischer Marker etablieren könnte.

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist normal bzw. es besteht eine geringe Verlangsamung des Grundrhythmus im Sinne einer leichten Allgemeinveränderung. Eine mittlere oder schwere Allgemeinveränderung oder deutliche und kontinuierlich auftretende Herdbefunde sprechen für andere Krankheiten.

Therapie

Das Ziel einer kausalen Therapie der HAND ist die Suppression der Virusreplikation im ZNS. Auch wenn das ZNS ein eigenständiges Kompartiment der Virusreplikation ist, führt die ART zu einem meist raschen Abfall der Viruslast auch im Liquor (Eggers 1999). Parallel dazu kommt es innerhalb der ersten 3–9 Monate zu einer Besserung neurokognitiver Parameter (Price 1999, Cysique 2009). Die Effekte sind mitunter sehr beeindruckend: So kann sich selbst eine schwere Demenz (HAD) mit Betreuungsbedürftigkeit so weit bessern, dass sogar die Arbeitsfähigkeit wiedererlangt wird. Die Leukenzephalopathie im MRT kann dabei zunächst progredient sein, ist bei vielen Patienten im Verlauf von ein bis zwei Jahren aber rückläufig. Die Gewährung einer unbefristeten Erwerbsunfähigkeit aufgrund einer leichten HAND oder des Verdachts halten wir für nicht prinzipiell gerechtfertigt.

Wahl der ART: Es ist nicht klar, welche antiretroviralen Substanzen in welcher Kombination am besten geeignet sind. Berichte über eine unzureichende Suppression der Liquor-Viruslast bei Monotherapie mit einem mäßig ZNS-gängigen PI (Gutmann 2010) sind Hinweise dafür, dass das Ausmaß der Penetration in den Liquor bzw. das Parenchym eine wichtige Rolle spielt. Letendre et al. führten einen so genannten „CNS penetration score“ (CPE) ein, der die ZNS-Penetration der einzelnen antiretroviralen Substanzen in vier Kategorien unterteilt, wobei 4 die Kategorie mit der besten ZNS-Gängigkeit ist (Tab. 4) (Letendre 2008+2010):

Tabelle 4: Der CNS penetration effectiveness score (CPE) (Letendre 2010)

	4	3	2	1
NRTIs	AZT	Abacavir FTC	DDI 3TC D4T	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapin	Delavirdin Efavirenz	Etravirin	
PIs	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Entry- und Integrase-Inhibitoren		Maraviroc Raltegravir		T-20

Einige nicht-randomisierte Studien zeigten eine bessere Wirkung einer ART mit höherem CPE-Score auf die Suppression der Liquor-Viruslast und auf neurokognitive Leistungen (Letendre 2008, Cysique 2009). Allerdings ist die Datenlage nicht einheitlich. So bestätigte eine kleine Arbeit zwar die bessere Wirkung auf die Liquor-Viruslast, nicht aber auf die kognitiven Leistungen (Marra 2009). In einer anderen bestand lediglich ein nicht-signifikanter Einfluss des CPE-Scores auf die Kognition bei langfristig supprimierten Patienten (Simioni 2009). In einer großen randomisierten Studie waren dagegen die neurokognitiven Leistungen unter AZT/ABC, also der Kombination mit dem höchsten CPE-Score, am besten (Winston 2010). Auch vor dem Hintergrund sich häufender Berichte über neurologisch symptomatische ZNS-Virusreplikation trotz supprimierter Plasmavirämie und Besserung unter Umstellung auf ZNS-gängige Substanzen (Canestri 2010) ist zu empfehlen, dass jede ART liquorgängige Substanzen enthalten soll – besonders bei symptomatischer ZNS-Manifestation. Die Beobachtung von Resistenzmutationen isoliert im Liquor (Smit 2004, Canestri 2010) und die Rolle des ZNS als Virusreservoir sind weitere Gründe für ausreichende Wirkspiegel im ZNS.

Während die neurokognitiven Aspekte der HIV-Infektion für Therapieentscheidungen lange Zeit wenig Berücksichtigung fanden, wird die Indikation zur ART von der IAS (International AIDS Society) schon beim Nachweis geringer kognitiver Störungen gesehen (Zirulnik 2008).

Sowohl therapie-naive als auch unter ART stehende HIV-Patienten sollten regelmäßig neurokognitiv gescreent werden. Die Intervalle hierfür sollten je nach Risikokonstellation des Patienten für die Entwicklung von HAND zwischen 6 und 24 Monaten liegen. Zum Screening soll der Patient und ggfs. Angehörige nach Symptomen einer kognitiven Störung befragt werden. Ein guter Screening-Test ist die HIV-Demenz-Skala (Morgan 2007).

Weitere, nicht primär antivirale Therapien mit dem Ziel der Modulation der zerebralen Entzündung, der Neurotransmission und der strukturellen neuronalen Integrität sind versucht worden. Diese Substanzen haben aber bisher keinen klinisch relevanten Effekt gezeigt.

HIV-Myelopathie

Epidemiologie und Pathologie

Die HIV-Myelopathie (HIVM) ist bei antiviral behandelten Patienten sehr selten. Weil sie ohne die neuropsychologischen Störungen der HAD auftreten kann, gilt die HIVM als eigenes Krankheitsbild. Häufigstes morphologisches Korrelat ist eine Vakuolisierung besonders des thorakalen und zervikalen Rückenmarkes mit Betonung der Seitenstränge sowie das Auftreten Lipid-beladener Makrophagen (Petito 1985). Die Histopathologie der vakuolären Myelopathie kommt auch bei HIV-negativen Patienten vor; sie ähnelt der bei funikulärer Myelose bei Vitamin-B12-Mangel. Da der Nachweis viraler Produkte in den Läsionen nicht immer gelingt, ist die Bedeutung der HIV-Infektion des Rückenmarkes für die HIVM nicht gesichert.

Pathogenetisch wird eine Störung der Cobalamin-abhängigen Transmethylierung diskutiert. Wie die HAD tritt die HIVM überwiegend in den späten HIV-Stadien auf. Nur ein Teil der Patienten mit dem autoptischen Befund einer HIVM hat eine entsprechende klinische Symptomatik (dal Pan 1994).

Klinik und Diagnostik

Die Diagnose der HIVM beruht auf dem klinischen Nachweis einer deutlich beinbetonten Tetrasympptomatik mit spastisch-ataktischem Gangbild, Hyperreflexie und positivem Babinski, Störung der Sphinkterkontrolle, ggfs. erektiler Impotenz sowie geringen handschuh- und sockenförmigen sensiblen Störungen. Die Diagnose einer eigenständigen HIVM kann nur dann gestellt werden, wenn eine evtl. gleichzeitig bestehende dementive Störung gegenüber der myelopathischen deutlich zurücktritt. Die Läsion der langen Bahnen kann elektrophysiologisch durch Latenzverlängerungen in den magnetisch und somatosensorisch evozierten Potentialen (MEP und SEP) untermauert werden. Liquor und Bildgebung (spinales MRT) sind unauffällig bzw. unspezifisch und dienen zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (Tabelle 5). Es sollte immer ein MRT des zervikalen und ggf. des thorakalen Rückenmarkes angefertigt werden.

Tabelle 5: Differentialdiagnosen der HIV-Myelopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Mechanische Myelonkompression (zervikale Myelopathie, Diskusprolaps)	Degenerative HWS-Veränderungen Im MRT Nachweis eines aufgebrauchten Liquorraumes und von Hyperintensitäten im Mark
Neurolues	Antikörper- und Liquordiagnostik (Pleozytose) – typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen
CMV-Myelopathie	Liquor (Entzündungszeichen) PCR auf CMV in Liquor Antikörper in Blut und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex)
Toxoplasmose	Kontrastmittel-anreichernder Herd im MRT
VZV-Myelitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen) Antikörper in Blut und Liquor PCR auf VZV in Liquor Meist vorhergehende oder begleitende kutane Zoster-Manifestationen und begleitende Radikulitis
HSV-Myelitis	Liquor (Entzündung kann fehlen), PCR auf HSV
HTLV-1 (Tropische spastische Paraparese)	Auslandsaufenthalt in der Karibik, Westafrika und Ostasien meist chronischer Verlauf, Blasenstörung dazugehörig, entzündlicher Liquor, Antikörper gegen HTLV-1
Funikuläre Myelose	Vitamin B12-Spiegel, Makrozytose
heredo-degenerative Krankheiten (familiäre spastische Spinalparalyse, Adrenoleukodystrophie, Friedreich-Ataxie etc.)	geeignete Untersuchungen der allgemeinen Neurologie

Therapie

Eine HIVM kann sich schon unter Monotherapie mit AZT deutlich bessern (Oksenhendler 1990). Dies wurde in Kasuistiken auch für Kombinationstherapien bestätigt. Eine kontrollierte Studie zu L-Methionin ergab zwar eine elektrophysiologische, aber keine klinische Verbesserung. Krankengymnastik kann helfen, die Gehfähigkeit zu erhalten.

Literatur

- Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.
- Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A et al. Changes in the incidence and predictors of HIV-associated dementia in the era of HAART. *Ann Neurol* 2008; 63:213-21.
- Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of HAART and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S75-8.
- Canestri A, Lescure FX, Jaureguierry S, et al. Discordance between CSF and plasma hiv replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:773-778.
- Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 2009;73:1982-87.
- Cole MA, Margolick JB, Cox C, et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* 2007, 69:2213-20.
- Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009;73:342-48.
- dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology* 1994, 44:2159-64.
- Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of HAART. *AIDS* 2003;17:1539-45.
- Eden A, Price RW, Spudich S, et al. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2007, 196:1779-83.
- Eggers C, van Lunzen J, Buhk T, et al. HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in the cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:259-64.
- Eggers C, Hertogs K, Stuenkel HJ, et al. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. *AIDS* 2003;17:1897-906.
- Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25:1747-51
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010; 24:2347.
- Heaton RK, Franklin DR, Ellis R, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011;17:3.
- Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology* 2010;75:2087
- Lackner P, Kuenz B, Reindl M, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. *Journal of Neuroinflammation* 2010;7:79
- Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. *Archives of Neurology* 2008, 65:65-70.
- Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, et al. Correlates of CSF Viral Loads in 1221 Volunteers of the CHARTER Cohort. 17th CROI 2010, Abstract 172
- Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, et al. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology* 2003;60:1388-90.
- McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, et al. Attenuated CNS infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurology* 2004;61:1687-96.
- McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 2007, 21:1109-17.
- Morgan EE, Woods SP, Scott JC, et al. Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV dementia scale. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007:1-8.
- Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranet J, et al. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. *Am J Med* 1990;88:65N-6N.
- Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the AIDS. *NEJM* 1985; 312:874-49.
- Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Inf Dis* 1988;158:1079-83.
- Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS* 1999, 13:1677-85.
- Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *J Inf Dis* 2008;197 Suppl 3:S294-306.
- Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1915-21.
- Sacktor N. The epidemiology of HIV-associated neurological disease in the era of HAART. *J Neurovirol* 2002;8 Suppl 2:115-21.
- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56:257-60.
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol* 2007;64:97-102.
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004;63:2084-90.

- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2009 Dec 7 [Epub ahead of print].
- Smit TK, Brew BJ, Tourtellotte W, et al. Independent evolution of HIV drug resistance mutations in diverse areas of the brain in HIV-infected patients, with and without dementia, on antiretroviral treatment. *J Virol* 2004;78:10133-48.
- Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J AIDS* 2007;45:174-182.
- Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 2006;67:383-8.
- Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2010;50:920-929.
- Zirulnik JL. Therapy recommendations for HIV-associated neurocognitive disorders. *J Am Med Ass* 2008;300:2482; author reply.

36. Neuromuskuläre Erkrankungen

THORSTEN ROSENKRANZ UND CHRISTIAN EGGERS

Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Erkrankungen peripherer Nerven sind die häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion. Sie betreffen auch in der Ära moderner antiretroviraler Therapien ca. 30 % der Patienten (Evans 2011). Dabei sind die primär HIV-assoziierten Neuropathien im Vergleich zu den medikamentös-toxisch bedingten in den Hintergrund getreten (Gonzalez-Duarte 2008). Auch wenn die übrigen Formen selten sind, ist eine rasche Diagnose besonders wichtig, da viele dieser Erkrankungen gezielt und zum Teil kausal behandelbar sind.

Klinik

Akute inflammatorische, demyelinisierende Polyneuroradikulitis (AIDP, akutes Guillain-Barré-Syndrom, akutes GBS)

Die AIDP tritt charakteristischerweise während der Serokonversion und in frühen Stadien der HIV-Infektion auf, selten auch im Rahmen eines Immunrekonstitutions-syndroms. Innerhalb von Tagen bis maximal vier Wochen entwickeln sich in typischer Weise symmetrische Paresen der Beine und Arme, die oft von distal aufsteigen und bei Befall der Rumpfmuskulatur und der Hirnnerven zu Ateminsuffizienz und Dysphagie führen können. Sensible Störungen treten anfangs oft als Reizsymptome in Form von Schmerzen und Parästhesien auf; sensible Defizite sind klinisch meist nicht führend. Bei Beteiligung der vegetativen Fasern sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Blutdruck-Entgleisungen möglich. Die Muskeleigenreflexe erlöschen.

In der Liquoruntersuchung findet sich typischerweise eine Störung der Blut-Liquorschranke mit deutlich erhöhtem Gesamtprotein und höchstens leichter Pleozytose von maximal 50 Zellen/ μ l. Mit und ohne Behandlung geht die Erkrankung nach spätestens vier Wochen in eine mehrwöchige Plateauphase über, der eine allmähliche Remission folgt. Diese kann von einigen Wochen bis zu zwei Jahren dauern und in ca. 30 % der Fälle bleibt eine Behinderung zurück.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches Guillain-Barré-Syndrom)

Im Gegensatz zur AIDP ist die CIDP eine chronisch progrediente oder schubförmig verlaufende Erkrankung. Paresen und Sensibilitätsstörungen entwickeln sich oft über viele Monate. Auch hier tritt meist eine Areflexie ein. Neben stetig progredienten Verläufen existieren auch solche, die von Schüben, Teilremissionen und unterschiedlich langen stabilen Phasen gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu HIV-negativen Patienten ist die Eiweißerhöhung im Liquor nicht immer von einer Normozytose, sondern oft von einer mäßigen Pleozytose von bis zu 50 Zellen/ μ l begleitet, so dass die klassische „dissociation albumino-cytologique“ nicht vorliegen muss. Auch die CIDP tritt bevorzugt in den frühen Stadien der Infektion auf.

Tabelle 1: Formen der Polyneuropathie und Polyradikulitis bei der HIV-Infektion

Form	HIV-Infektion	Klinik	Spezielle Befunde
Primär HIV-assoziierte Polyneuropathien			
Akute inflammator. demyelinisierende Polyneuroradikulitis (akutes Guillain-Barré-Syndrom, GBS)	Serokonversion, asymptomatisch, ohne oder mit beginnendem Immundefekt	symmetrische Paresen > Sensibilitätsstörungen, meist Areflexie	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/ μ l)
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches GBS)	Asymptomatisch evtl. bei beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Distale und proximale Paresen > Sensibilitätsstörungen, oft Areflexie im Verlauf	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/ μ l)
Neuropathie bei Vaskulitis	Asymptomatisch ohne oder mit beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Meist multiple, asymmetrische Ausfälle einzelner Nerven, selten distal-symmetrische sensorische Defizite	Erhöhung von ANA, zirkulierenden Immunkomplexen, Kryoglobulinämie, oft begleitende Hepatitis C Infektion; Vaskulitis in Nervenbiopsie, auch in Muskeln, Nieren und anderen Organen
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginnender Immundefekt	Meist distal-symmetrische, selten multifokale sensorische Defizite	Sjögren-Syndrom-ähnliches Krankheitsbild, CD8-Lymphozyten > 1200/ μ l
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Meist AIDS oder schwerer Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Axonale Veränderungen bevorzugt sensibler Beinnerven in der Elektroneurografie
Sekundäre Polyneuropathien			
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Unter Therapie mit D4T, DDI, DDC, Dapson, Vincristin
Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Rasch progrediente Tetraparese, meist nur geringe sensible Störungen	Laktatazidose meist unter NRTI-Therapie; meist axonale Läsionen, eventuell zusätzlich Myopathie
Mononeuritis multiplex bei CMV-Infektion oder Lymphom	AIDS	Asymmetrische sensorische Defizite	CMV-Infektion anderer Organe, CMV-DNA im Plasma; Lymphom in der Anamnese
Polyradikulitis bei Infektion mit CMV, M. tuberculosis oder bei Meningeosis lymphomatosa	AIDS	Schlaffe Paraparese der Beine, Sensibilitäts- und Blasenstörungen	CMV-Infektion anderer Organe (CMV-DNA!), säurefeste Stäbchen oder Lymphomzellen im Liquor

Neuropathie bei Vaskulitis

Selten tritt im Rahmen der HIV-Infektion eine nekrotisierende Vaskulitis auf. Der Befall der Vasa nervorum kann dabei so im Vordergrund stehen, dass sich die Erkrankung als PNP manifestiert. Es handelt sich meist um eine schubförmig verlaufende Mononeuritis multiplex mit akuten, asymmetrischen, sensomotorischen Ausfällen einzelner Nerven und nur selten um eine distal-symmetrische PNP. Im Verlauf ist eine Beteiligung anderer Organe wie z.B. Nieren, Herz- oder Skelettmuskulatur möglich, die dann die Prognose bestimmt. Mitunter besteht eine Assoziation der Vaskulitis mit einer Kryoglobulinämie und einer Hepatitis C.

Neuropathie bei diffus-infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)

Beim DILS, einem seltenen, dem Sjögren-Syndrom ähnlichen Krankheitsbild, kann es neben einem Sicca-Syndrom auch zu einer meist distal-symmetrischen PNP kommen (Gherardi 1998). Eine ausgeprägte Infiltration durch CD8-Zellen führt neben dem Sicca-Syndrom auch zu einer Pneumonitis, Lymphadenitis, Gastritis, Nephritis oder Splenomegalie (siehe auch Kapitel *Rheumatische Erkrankungen*).

Distal-symmetrische sensible Polyneuropathie (DSSP)

Die DSSP ist die mit Abstand häufigste Form einer HIV-assoziierten Neuropathie und tritt in den fortgeschrittenen Stadien der Infektion auf. Risikofaktoren sind höheres Alter, eine HTLV-1-Koinfektion, Diabetes mellitus und eine Hypertriglyzeridämie (Banerjee 2011, Evans 2011, Silva 2012). Das klinische Bild (siehe Tabelle 3) ist geprägt von nur langsam progredienten sensiblen Reiz- und Ausfallerscheinungen der Füße und Unterschenkel. Neben einem Taubheitsgefühl sowie Par- und Dysästhesien treten in 30–50 % der Fälle Schmerzen auf, die von den Patienten als brennend, stechend oder reißend beschrieben werden. Sie sind oft an den Sohlen und Zehen am stärksten und verschlimmern sich beim Gehen.

Meist fehlen die Achillessehnenreflexe. Früh ist das Vibrationsempfinden an Großzehen und Knöcheln reduziert. Später finden sich socken- bzw. strumpfförmig begrenzt eine Hypästhesie und Hypalgesie. Atrophien und Paresen der kleinen Fußmuskeln mit Ausbildung von Krallenzehen sind Spätsymptome. Ein Befall der Hände ist selten. Das Voranschreiten der Störungen nach proximal bis zu den Oberschenkeln und dem Rumpf sowie wesentliche Paresen der Beinmuskulatur sind untypisch und müssen an andere Erkrankungen denken lassen. Eine Beteiligung sympathischer und parasymphatischer Nervenfasern kann Ursache orthostatischer Dysregulationen, Erektionsstörungen und trophischer Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde sein. Häufig tritt wegen einer Gefäßdysregulation im Stehen oder Sitzen eine livide Verfärbung der Füße oder Unterschenkel auf.

Tabelle 2: Klinik der HIV-assoziierten distal-symmetrischen sensiblen Polyneuropathie

Taubheitsgefühl, Schmerzen, Dys- und Parästhesien der Füße
Verlust des Achillessehnenreflexes
Vibrationsempfinden in den Großzehengrundgelenken herabgesetzt
Keine oder nur geringe motorische Störungen
Arme nicht oder nur sehr gering betroffen
Schleichend-chronischer Verlauf
Im EMG/ENG Zeichen der axonalen Schädigung vorwiegend sensibler Beinnerven
Vegetative Störungen: orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Medikamentös-toxische Polyneuropathie

Die Nukleosidanaloga DDI und D4T (früher auch DDC) verursachen in 10–30 % der Fälle eine distal-symmetrische, sensible, axonale Polyneuropathie, die von der HIV-

assoziierten DSSP weder klinisch noch elektroneurografisch zu unterscheiden ist. Entscheidend ist die Medikamentenanamnese. In über 90 % der D4T-induzierten Neuropathien soll das Serum-Laktat pathologisch erhöht sein (Brew 2003). Nach Absetzen der Substanzen können sich die Beschwerden zunächst sogar noch verschlechtern. Im Mittel vergehen 10–12 Wochen bis zu einer Besserung der Symptome, und in einigen Fällen bleibt die Rückbildung der Beschwerden unvollständig. Eventuell liegt in diesen Fällen eine zusätzliche Schädigung peripherer Nerven durch die HIV-Infektion vor. Eine bereits vor Therapiebeginn elektroneurografisch fassbare, subklinische Störung des peripheren Nervensystems erhöht das Risiko für eine neurotoxische PNP unter ART. In den Fachinformationen vieler und auch der neuen PI wird die PNP als mögliche Nebenwirkung aufgeführt, weil sie in den Verum-Gruppen der Zulassungsstudien etwas häufiger als in den Kontrollgruppen auftraten. In Kombination mit DDI, D4T und DDC scheinen sie ein eigenständiger Risikofaktor einer Neuropathie zu sein (Ellis 2008, Evans 2011). Allerdings gibt es noch keine Berichte von PNP, die unter PI-Gabe neu auftraten und nach Absetzen wieder rückläufig waren. Auch nach klinischer Erfahrung erscheint das Risiko einer PNP durch eine PI-Therapie sehr gering zu sein.

Tabelle 3: Wichtige neurotoxische Medikamente in der HIV-Medizin

Virustatika	DDI, D4T, (früher auch) DDC
Antibiotika	Dapson, Metronidazol, Isoniazid
Zytostatika	Vincristin, Etoposid, Vincristin

Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom bei Laktatazidose

Im Rahmen einer meist durch NRTIs induzierten Laktatazidose kann es zu einer rasch progredienten lebensbedrohlichen Tetraparese kommen, die das Bild einer AIDP imitiert. Meist liegen axonale Nervenschädigungen zu Grunde, allerdings ließen sich vereinzelt auch demyelinisierende Veränderungen nachweisen. In einem kleinen Anteil der Fälle ergab eine Muskelbiopsie auch Befunde im Sinne einer Myositis oder mitochondrialen Myopathie (Simpson 2004).

Polyneuropathien und –radikulitiden bei anderen Erkrankungen

Eine PNP vom Typ der Mononeuritis multiplex, wie sie im Rahmen einer Vaskulitis auftritt (s.o.), kann selten auch durch eine CMV-Infektion oder durch ein Non-Hodgkin-Lymphom bedingt sein. Eine akute oder subakute Polyradikulitis vorwiegend der Cauda equina mit rasch progredienten, schlaffen proximalen und distalen Paresen der Beine sowie Blasen-Mastdarm- und Sensibilitätsstörungen kann bei opportunistischen Infektionen (CMV, Tuberkulose) oder im Rahmen einer Meningeosis lymphomatosa auftreten. Weitere Ursachen sind Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus und Malnutrition bei Patienten mit länger anhaltenden gastrointestinalen Störungen, konsumierenden Erkrankungen oder einer Kachexie.

Diagnostik

Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund erlauben in den meisten Fällen die Zuordnung zu einer der oben aufgeführten PNP-Formen. Die apparative Diagnostik dient in erster Linie dazu, das Vorliegen einer PNP zu bestätigen und z. B. gegen eine Myelopathie abzugrenzen. Nur wenn das Stadium der HIV-Infektion nicht zu der erkannten Polyneuropathie-Form passt – z.B. schmerzhafte DSSP bei gutem Immunstatus, niedriger Viruslast und ohne neurotoxische Medikation – sind invasive Maßnahmen bis hin zur Nervenbiopsie angezeigt. Für die Praxis hat sich das in Tabelle 4 beschriebene Prozedere bewährt.

Tabelle 4: Diagnostik der Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Allgemein zu empfehlende Untersuchungen bei Verdacht auf Polyneuropathie		
Anamnese	Medikamente Opportunistische Erkrankungen Alkoholkonsum	Medikamentös-toxische PNP Neuropathie oder Radikulitis bei CMV, Lymphom etc. Äthyltoxische Polyneuropathie
Neurologische Untersuchung	Feststellung des PNP-Syndroms	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektromyografie Elektroneurografie	Sicherung der Neuropathie Demyelinisierung Axonale Neuropathie	z. B. keine Myo- oder Myelopathie AIDP, CIDP DSSP, Multiplex-Neuropathie, DILS
Blutuntersuchungen	HbA1c, BZ-Profil Vit B12, B1, B6, Fe, Ferritin ANA, Kryoglobuline, HCV-Serologie, zirkulierende Immunkomplexe, ANCA Treponemen-Serologie CD8-Zellen > 1200/ μ l Laktat CMV-DNA (nur wenn CD4-Zellen < 100/ μ l)	Diabetische Polyneuropathie Neuropathie bei Malnutrition, Malassimilation Neuropathie bei Vaskulitis Neurosyphilis Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose NRTI-Neuropathie Multiplex-Neuropathie, Radikulitis bei CMV-Infektion
Notwendige Zusatzuntersuchungen nur bei bestimmten klinischen Verdachtsdiagnosen		
Liquor	Blut-Liquor-Schrankenstörung Granulozytäre Pleozytose, CMV-DNA Maligne Zellen, EBV DNA Gemischtzellige Pleozytose, säurefeste Stäbchen, Mykobakterien-DNA	AIDP, CIDP CMV-Polyradikulitis Meningeosis lymphomatosa Tuberkulöse Polyradikulitis
Vegetative Funktionstests (z.B. Schellong, Sympathikus-Hautreaktion, Herzfrequenzvarianz)	Beteiligung sympathischer und/oder parasymphischer Nerven an der Neuropathie	Begleitende autonome Neuropathie mit z.B. orthostatischer Dysregulation, Erektionsstörungen
MRT der LWS	Raumforderung in der Cauda equina	Spinales Lymphom Spinale Toxoplasmose
Nerven- und Muskelbiopsie	Nekrotisierende Vaskulitis Perivaskuläre Infiltration von CD8+-Lymphozyten ohne Gefäßnekrose	Neuropathie bei Vaskulitis Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose

Gelegentlich klagen Patienten über erhebliche Schmerzen und Missempfindungen im Sinne einer Polyneuropathie, ohne dass klinisch pathologische Befunde zu erheben sind. In diesen Fällen liegt meist eine isolierte Schädigung der kleinen, unbemerkten Nervenfasern (small fiber Neuropathie) vor. Diese small fiber Neuropathie lässt sich auch in den normalen elektroneurographischen Untersuchungen nicht nachweisen. Die Diagnose gelingt meist erst mit einer Hautbiopsie über den Nachweis der Reduktion freier Nervenendigungen oder durch die Messung der Schmerz-bezogenen evozierten Potenziale (Obermann 2007).

Therapie

Bei der AIDP haben sich intravenöse Immunglobuline und die Plasmapherese als wirksam erwiesen. Bei der CIDP sind zusätzlich auch Glukokortikoide einsetzbar. Das individuelle Ansprechen kann sehr unterschiedlich sein. Eine manchmal notwendige Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wird problematisch, wenn eine Dosisreduktion unter die Cushing-Schwelle nicht gelingt. In diesen Fällen müssen andere Immunsuppressiva wie Azathioprin, niedrigdosiertes Methotrexat oder Cyclosporin eingesetzt werden. Wir haben Patienten gesehen, die nach einer befristeten Glukokortikoid-Gabe eine partielle Remission erreichten und allein mit einer ART über Jahre stabil blieben. Eine Übersicht über weitere kausale Therapieansätze gibt Tabelle 5.

Bei einer medikamentös-toxischen Neuropathie ist das Absetzen der betreffenden Substanz die beste Maßnahme. Bei multiplen Resistenzen kann ein Wechsel der ART jedoch mitunter schwierig sein. Die Einschränkung der Lebensqualität durch die PNP muss dann gegen die Gefahr einer virologischen und immunologischen Verschlechterung abgewogen werden. In seltenen Fällen kann es daher notwendig sein, die ART unverändert fortzusetzen und die neuropathischen Beschwerden symptomatisch zu behandeln. Die Einnahme von 2 g L-Carnitin täglich scheint die Schmerzen im Rahmen einer neurotoxischen PNP zu lindern (Youle 2007).

Auch für die DSSP ist keine kausale Behandlung bekannt. Eine ART mag in Einzelfällen zu einer Verbesserung sensibler Funktionen führen. Deshalb sollte man bei Vorliegen einer DSSP den Beginn einer ART diskutieren oder eine bestehende Therapie optimieren. Dennoch werden in vielen Fällen die polyneuropathischen Beschwerden persistieren.

Die symptomatische Therapie richtet sich gegen die Schmerzen und Parästhesien. Gegen Defizit-Symptome wie Taubheitsgefühl, sensible Ausfälle oder Paresen hilft sie nicht.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Substanzen werden auch deswegen empfohlen, weil ihre Wechselwirkungen mit der ART gering sind. Lamotrigin hat sich in einer größeren kontrollierten Studie bei DSSP unter fortgeführter neurotoxischer ART (Simpson 2003) als wirksam erwiesen. Wichtig ist es, die langsame Aufdosierung zu berücksichtigen und bei Auftreten von Hautreaktion frühzeitig die Dosis zu reduzieren oder abzusetzen. Für Gabapentin ließ sich in einer kleinen kontrollierten Studie eine analgetische Wirksamkeit nachweisen (Hahn 2004). Das verwandte Pregabalin hat sich in der Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie als wirksam erwiesen (Rosenstock 2004) und wird inzwischen häufig auch bei HIV-Patienten eingesetzt, obwohl bei diesen eine Wirksamkeit nicht belegt werden konnte (Simpson 2010).

Günstig für die Behandlung sind bei beiden Substanzen die recht gute Verträglichkeit und die fehlenden Interaktionen. Die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Nortriptylen haben deutliche anticholinerge Effekte. Daher wird die für einen ausreichenden analgetischen Effekt nötige höhere Dosis oft nicht erreicht.

Tabelle 5: Kausale Behandlung von Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Polyneuropathie-Diagnose	Therapie
AIDP (akutes Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage <i>Alternativ:</i> Plasmapherese (5 x in 7–10 Tagen)
CIDP (chronisches Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage Plasmapherese (5 x in 7–10 Tagen) Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle Alle drei Methoden sind bzgl. Wirksamkeit gleichwertig.
Neuropathie bei Vaskulitis	Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginn oder Optimierung der ART <i>plus</i> Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Keine gesicherte kausale Therapie bekannt, eventuell unter ART Besserung Symptomatische Therapie s. Tabelle 6
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Wenn möglich Ab- bzw. Umsetzen der neurotoxischen Medikamente. Rückbildung tritt etwas verzögert ein.
Mononeuritis multiplex oder Polyradikulitis bei CMV-Infektion	Foscarnet i.v. 2 x 90 mg/kg KG tgl. <i>in Kombination mit</i> Ganciclovir i.v. 2 x 5 mg/kg KG tgl.
Polyradikulitis bei Meningeosis lymphomatosa	Beginn oder Optimierung der ART <i>plus</i> Methotrexat intraventriculär über Ommaya-Reservoir oder lumbal intrathekal 12–15 mg 2x/Woche bis Liquor saniert, dann 1x/Woche über 4 Wochen, dann 1x/Monat <i>plus</i> je 15 mg Folsäure oral bei jeder Injektion <i>plus</i> systemische Therapie des Lymphoms (s. Kapitel Maligne Lymphome)
Polyradikulitis bei Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>	4-fach tuberkulostatische Therapie (s. Behandlung Kapitel Opportunistische Infektionen/Tuberkulose)

Niedrigere Dosen haben sich als unwirksam bei der DSSP erwiesen. Nortriptylen zeichnet sich durch das Fehlen einer Sedierung aus. Wir haben mit diesem Präparat trotz fehlender Studien bei der DSSP recht gute Erfahrungen gemacht. Als erstes modernes Antidepressivum hat sich das Duloxetin als analgetisch bei diabetischer Neuropathie gezeigt. Es scheint nach unseren ersten Erfahrungen auch bei der DSSP und der neurotoxischen PNP günstig zu wirken. Kontrollierte Studien liegen allerdings nicht vor.

Das in der Schmerztherapie verbreitete Carbamazepin sollte aufgrund seines hohen Interaktionspotentials möglichst vermieden werden.

Tabelle 6: Symptomatische Therapie schmerzhafter Polyneuropathien

	Therapie	Nebenwirkung
1. Stufe:	Physikalische Therapie (Wechselbäder etc.), allgemeine Maßnahmen (weites Schuhwerk), Lidocain-Gel 5% oder Pflaster	Selten Allergie
2. Stufe:	Versuch mit 3–4 x 1000 mg Paracetamol oder 2–3 x 50 mg Diclofenac oder 4 x 40 Trp. Novaminsulfon begrenzt über 10–14 Tage 8%iges Capsaicin-Pflaster	Übelkeit, Erbrechen, Allergie (selten) Vorübergehende Hautrötung oder -reizung
3. Stufe:	Gabapentin 300 mg zur Nacht, alle 3 Tage um 300 mg erhöhen bis maximal 3 x 1200 mg oder Pregabalin 2 x 75 mg, nach 1 Woche auf 2 x 150 mg erhöhen, weitere Erhöhung auf 2 x 300 mg nach einer weiteren Woche möglich oder Lamotrigin 25 mg abends, alle 5 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 2 x 200–300 mg tgl. oder Amitriptylin 25 mg zur Nacht, alle 2–3 Tage um 10–25 mg erhöhen bis 3 x 50 mg oder Nortriptylin 25 mg morgens, alle 2–3 Tage um 25 mg erhöhen bis 2–3 x 50 mg oder Duloxetin 1 x 60 mg morgens	Sedierung, Übelkeit, Schwindel, selten Pankreatitis Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, allergisches Exanthem Allergisches Exanthem, Sedierung, Cephalgien, Übelkeit (off-label in der Schmerztherapie) Sedierung, Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom Übelkeit, Diarrhoe, Unruhe
4. Stufe:	Flupirtin 3 x 100, erhöhen bis maximal 3 x 600 mg oder retardiertes Morphin 2 x 10 mg allmählich steigern bis maximal 2 x 100 mg	Sedierung, Obstipation, Übelkeit Sedierung, Übelkeit, Obstipation
Allgemeines	Wechsel zur nächsten Stufe jeweils bei Persistenz der Beschwerden. Kombinationen von Präparaten der Stufe 3 oder Stufe 3 und 4 sinnvoll. Bei Wunsch nach rascher Wirkung Beginn mit Stufe 4 und langsames Aufdosieren einer Substanz aus Stufe 3. Je langsamer die Aufdosierung, desto größer ist oft die erreichbare Dosis und die Chance auf Wirkung. Engmaschiger Patientenkontakt ist für Compliance und Finden der individuell besten Behandlung entscheidend.	

Die Wirksamkeit eines Pflasters mit 8%-igem Capsaicin konnte in einer kontrollierten Studie gezeigt werden (Simpson 2008), nachdem die Erfahrungen mit niedriger dosiertem Capsaicin-Gel nicht sehr günstig gewesen waren. Das Pflaster ist inzwischen auch in Deutschland zugelassen. Das Rauchen von Cannabis war in zwei kontrollierten Studien bei neurotoxischen PNP-Beschwerden wirksam, allerdings nur kurz (Abrams 2007, Ellis 2009). Für die im Handel befindlichen oralen Cannabinoide liegt keine Studie vor. Wenn ein langsames Aufdosieren wegen heftiger akuter Schmerzen nicht vertretbar erscheint, sind stark wirksame Opiate oder Opioide erforderlich. Diese können auch bei substituierter oder nicht substituierter Opiatabhängigkeit erwogen werden (Breitbart 1997). Manchmal reicht es aus, das Methadon etwas zu erhöhen. Wichtig für die Compliance ist ein engmaschiger Patientenkontakt.

Myopathien

Die Häufigkeit von Myopathien, die in jedem Stadium der Infektion auftreten können, liegt bei 1–2 %. Die durch zytotoxische T-Zellen vermittelte HIV-assoziierte Polymyositis ist die häufigste primär HIV-assoziierte Myopathie. Eine AZT-Myopathie ist bei der heute üblichen Dosierung selten geworden.

Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten Myopathien. Mit Ausnahme der Polymyositis und AZT-Myopathie handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen

Primär HIV-assoziiert	Sekundär
Polymyositis	AZT-Myopathie
Nemaline Myopathie	Myopathie bei Vaskulitis
Vakuoläre Myopathie	Infiltration durch Non-Hodgkin-Lymphom
Einschlusskörperchen-Myositis	Erregerbedingte Myositiden
	Medikamentös-toxische Rhabdomyolysen

Einige Medikamente (DDI, Cotrimoxazol, Pentamidin, Sulfadiazin, Lipidsenker) und auch der Integrasehemmer Raltegravir (Zembower 2008) können in seltenen Fällen eine akute Rhabdomyolyse mit Tetraparesen und massivem Anstieg der Serum-CK-Aktivität verursachen. Zu beachten ist, dass die Serumkonzentration vieler Statine unter PIs erhöht wird und damit das Risiko einer Rhabdomyolyse steigt (Hare 2002). Unter Tenofovir kommt es häufig, besonders bei Patienten mit einer HBV- oder HCV-Koinfektion, zu einem Anstieg der Serum-CK-Aktivität. Diese ist aber nicht auf eine muskuläre Störung zurückzuführen, sondern durch eine Makro-CK vom Typ II bedingt und ohne Krankheitswert. Die Clearance dieses aus der Leber stammenden Isoenzym scheint durch Tenofovir eingeschränkt zu werden (Schmidt 2005).

Klinik

Unabhängig von Ätiologie und Form beginnt eine Myopathie sehr häufig mit muskelerähnlichen Myalgien, die oft belastungsabhängig sind und besonders die proximalen Muskelgruppen betreffen. Über Wochen bis Monate entwickeln sich Muskelatrophien und Paresen. Betroffen sind meist die Becken- und Schultergürtelmuskulatur, doch ist auch ein Befall der Rumpf-, Hals-, Schlund-, mimischen oder distalen Extremitätenmuskulatur möglich.

Diagnostik

Myalgien und erhöhte Serum-CK-Aktivität sind bei HIV-Patienten häufig. Viele anti-retrovirale Medikamente, vor allem AZT, Nevirapin und Maraviroc, können Myalgien auslösen. Die Medikamentenanamnese ist entscheidend, die Rückbildung der Myalgien im Auslassversuch kann den ursächlichen Zusammenhang dann bestätigen. Die Diagnose einer Myopathie erfordert allerdings das Auftreten von Muskelatrophie, Paresen oder den Nachweis myopathischer Befunde im Elektromyogramm. In diesen Fällen ist eine Muskelbiopsie indiziert (Tabelle 7).

Therapie

Leichtere Myalgien lassen sich symptomatisch mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandeln. Als Therapie der Polymyositis waren in kleinen Studien Prednison (täglich 100 mg über 3–4 Wochen, dann langsam ausschleichen) oder intravenöses Immunglobulin (0,4 g/kg über 5 Tage) wirksam (Johnson 2003, Viard 1992).

Bei Verdacht auf AZT-Myopathie sollte AZT ersetzt werden. Wenn sich die Symptome nach 4–6 Wochen nicht bessern, ist eine Muskelbiopsie angezeigt, um eine Polymyositis nicht zu übersehen.

Literatur

- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H. et al Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68:515-21.
- Banerjee S, McCutchan JA, ANces BA et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS* 2011; 25: F1-F6
- Breitbart W, Rosenfeld B, Passik S, et al. A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of substance abuse. *Pain* 1997; 72: 235-243.
- Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *AIDS* 2003; 17: 1094-6.
- Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2008. 64: 566-72
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 672-80
- Evans SR, Ellis RJ, Chen H et al. Peripheral Neuropathy in HIV. *AIDS* 2011; 25: 919-28
- Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Neurology* 1998; 50:1041-4.
- Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. *Neurol Clin* 2008. 26: 821-32
- Hahn K, Arendt G, Braun JS, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251:1260-1266.
- Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2.
- Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 172-178
- Obermann M, Katsrava Z, Esser S, et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 2008, 138:79-86.
- Osio M, Muscia F, Zampini L, et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. *J Peripher Nerv Syst* 2006, 11:72-76.
- Pettersen JA, Jones G, Worthington C, et al. Sensory neuropathy in HIV/AIDS patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006, 59: 816-824.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
- Schmidt H, Mühlbayer D, Bogner JR et al. Macroenzyme Creatine Kinase Type 2 accumulation in sera of HIV-infected patients: Significant association with Tenofovir DF (TDF) treatment. 12th CROI 2005, Boston.
- Silva MTT, Neves ES, Grinzstejn B et al. Neurological manifestations of coinfections with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. *AIDS* 2012; 26: 521-6
- Simpson DM, McArthur JC, Olney MD, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. *Neurology* 2003; 60: 1508-14.
- Simpson DM, Estanislao L, Evans, et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* 2004; 18: 1403-12.

Simpson DM, Brown S, Tobias J, et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305-13

Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB. Pregabalin for painful HIV neuropathy. *Neurology* 2010; 74: 413-20

Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. *Am J Med* 1992; 92: 580-1.

Youle M, Osio M, ALCAR Study Group. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV Med* 2007; 8: 241-50

Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2008; 22: 1382-4

37. HIV und psychiatrische Erkrankungen

THORSTEN NOLTING

Psychiatrische Erkrankungen kommen bei HIV-Patienten häufig vor (Arendt 2008, Gallego 2011, Lopes 2011). Sie sind oft durch eine tiefgreifende Störung der sozialen und beruflichen Teilhabe charakterisiert. Manche beeinträchtigen die Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit in so großem Maße, dass dies rechtliche Konsequenzen haben kann wie z.B. die Einleitung einer gesetzlichen Betreuung. Neuropsychiatrische Erkrankungen sind ein negativer Prädiktor für den weiteren Verlauf der HIV-Infektion (Nel 2011). Sie sollten deswegen konsequent behandelt werden.

Depressionen und andere affektive Störungen

Die häufigste affektive Störung bei HIV-Patienten ist die unipolare Depression. In der Allgemeinbevölkerung wird von einer Lebenszeitprävalenz von 16–20 % ausgegangen, bei HIV-Patienten ist die Rate möglicherweise noch höher (Tegger 2008). Wie für andere Volkskrankheiten wie KHK oder Diabetes mellitus existiert eine Nationale Versorgungsleitlinie (www.depression.versorgungsleitlinien.de), unter der leicht und verbindlich Diagnosekriterien und Behandlungsempfehlungen nachgeschlagen werden können. Außerdem wird umfangreiches Infomaterial für den Patienten zur Verfügung gestellt. Die Behandlung einer Depression ist bei HIV-positiven Menschen besonders wichtig, da die Depression das virologische Ansprechen einer ART und die Adhärenz verschlechtern kann (Pence 2007, Gonzalez 2011). Die Ursache von Depressionen ist unbekannt, eine genetische Prädisposition allerdings erwiesen. Derzeit wird von Ungleichgewichten der Neurotransmitter (Monoamin-/Serotoninhypothese) oder entzündlichen Prozessen (Kortisolhypothese) ausgegangen. Die Depression ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Deprimierter Affekt
- Hohe Ermüdbarkeit
- Interessenverlust
- Pessimistische Zukunftssicht
- Mangelndes Selbstvertrauen
- Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit
- Schlafstörung
- Subjektiv schwere Konzentrationsstörung
- Appetitstörung
- Suizidgedanken/-absichten

Diese Merkmale sollten je nach Schweregrad wenigstens 4 Wochen bestehen und keinen allgemeinen Wesenzug beschreiben. Nicht alle Merkmale müssen zur gleichen Zeit bestehen. Die Einteilung in exogene und endogene Depressionen wird nicht mehr vorgenommen.

Die Depressionsdiagnostik bei HIV-Patienten sollte neben dem psychiatrischen Interview möglichst eine zerebrale Bildgebung (idealerweise ein Schädel-MRT) enthalten, ggf. auch eine Liquorpunktion, um eine opportunistische ZNS-Erkrankung oder eine beginnende HIV-assoziierte Demenz (HAD) und ihrer Vorstufen auszuschließen. Die Anwendung von Fremd- oder Selbstbeurteilungsskalen (HAM-D oder BDI) sind empfehlenswert. Die immunologischen und virologischen Werte sollten vorliegen. Eine sorgfältige Medikamentenanamnese ist ebenfalls wichtig, um Interaktionen zwischen psychiatrischer Medikation und antiretroviraler Therapie zu vermeiden.

Tabelle 1: Häufig verwendete Antidepressiva beim HIV-Patienten

Wirkstoff	Metabolismus; Interaktionen (IA)	Dosierung
Sertralin (SSRI)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	50–100 mg qd, Beginn mit 25 mg, immer morgens
Citalopram (SSRI)	V.a. CYP2C19; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	20–40 mg qd, Beginn mit 20 mg, immer morgens, QTc-Verlängerung dosisabhängig
Fluoxetin (SSRI)	CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9; potenter Inhibitor von CYP2D6	20–40 mg qd, Beginn mit 10 mg, immer morgens, sehr lange Halbwertszeit
Mirtazapin (NaSSA)	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	15–45 (60) mg qd, immer nachts, gute Schlafinduktion, nicht bei Diabetes
Bupropion (NDRI)	CYP2B6; in-vitro-Inhibitor von CYP2D6 (Metabolit)	150–300 mg qd, Beginn mit 150 mg f. mind. 4 Wochen, sehr gute Antriebssteigerung
Duloxetin (SNRI)	CYP1A2, CYP2D6; Inhibitor von CYP2D6	30–60 (120) mg qd, Beginn mit 30 mg, immer morgens, gut bei chronischem Schmerz
Venlafaxin (SNRI)	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	75–375 mg qd, Beginn mit 37,5 mg, immer morgens, gute Antriebssteigerung i.d.R. bei höheren Dosierungen
Amitriptylin (Trizyklisch)	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–150 mg, mehrfach tägliche Einnahme, mäßige Sedierung, Spiegelkontrollen sinnvoll
Trimipramin (Trizyklisch)	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–150 mg, abends, starke Sedierung
Moclobemid (MAOH)	CYP2C19; potenter Inhibitor: CYP2D6, CYP2C19	150–300 (450) mg, bid, gute Antriebssteigerung, hohes Interaktionspotential
Trazodon (Dual serotonerg)	CYP3A4, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–100 mg, nachts, bei resistenten Schlafstörung, hohes Interaktionspotential und vegetative Nebenwirkungen

Erläuterung: Trazodon ist empfehlenswert bei resistenten Schlafstörungen, nicht in der primären antidepressiven Therapie. SSRI: Serotoninwiederaufnahmehemmer, NaSSA: Noradrenerg-spezifisch-serotonerges Antidepressivum, NDRI: Noradrenerg-dopaminerges Wiederaufnahmehemmer, SNRI: Serotonin-noradrenergischer Wiederaufnahmehemmer, MAOH: Hemmer der Monoaminoxidase. qd: einmal täglich, bid: zweimal täglich

Neben der unipolaren Depression gibt es weitere, seltenere affektive Störungen. Dazu zählen die sehr seltene primäre Manie, die häufigere bipolare affektive Störung mit hypomanen/manischen Episoden, die Dysthymie (jahrelanger subdepressiver Affekt) und die Zyklothymie (häufige schwache depressive und hypomane Schwankungen um eine ausgeglichene Stimmungslage). Vor allem die bipolare Störung und Manien sollten nur durch einen Psychiater oder Nervenarzt behandelt werden, da diese Erkrankungen rasch gravierende soziale, gesundheitliche und finanzielle Folgen haben können. Jeder depressive Patient sollte daher auch vom HIV-Behandler nach tagelangen Phasen mit ungewöhnlich geringem Schlafbedürfnis, hohem Tatendrang und außerordentlich guter Stimmung gefragt werden, da diese Episoden häufig nicht spontan berichtet werden.

Therapie

Die medikamentöse Therapie ist bei schweren und/oder langen Verläufen indiziert. Sie besteht in der Regel zunächst aus sogenannten Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI). Trizyklische Antidepressiva spielen eine geringere Rolle, da sie potentiell mehr Interaktionen und vegetative Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Harnverhalt oder Herzrhythmusstörungen haben (Watkins 2011). Tabelle 1 zeigt die geläufigsten Antidepressiva, ihre übliche Dosierung und ihre Interaktionen mit wichtigen Abbausystemen.

Alle depressiven Patienten sollten nach Suizidgedanken gefragt werden. In der Regel empfinden Patienten dies als erleichternd und nicht als beschämend. Im Fall manifester Suizidgedanken sollte nach Planungen oder früheren Suizidversuchen gefragt werden. Trifft eines davon zu, sollte der Patient zur psychiatrischen Notfallvorstellung bewegt werden. Anerkannte Risikofaktoren für Suizidalität sind eine bekannte psychische Erkrankung (>90 % aller Suizidopfer), Suizidversuche in der Eigen- und/oder Familienanamnese, männliches Geschlecht, hohes Lebensalter (Prävalenzzunahme in Rentenalter). Eine Psychotherapie ist bei allen depressiven Patienten empfehlenswert. Besonders die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), aber auch die kurzzeitigen psychodynamischen Verfahren erreichen hohe Empfehlungsgrade in den Leitlinien. Der Patient sollte aktiv bei der Psychotherapeutesuche unterstützt werden, da diese aufgrund der meist langen Wartezeiten schwierig ist. Therapie resistente Depressionen gehören immer in fachärztliche Behandlung, da beispielsweise mit der Wach- und Lichttherapie, dem Einsatz von irreversiblen MAO-Hemmern und der Elektrokrampftherapie (EKT) hochwirksame Therapiealternativen bestehen (Berger 2012).

Psychotische Erkrankungen

Die bekannteste psychotische Erkrankung ist die Schizophrenie. Ihre Merkmale bestehen in der Regel schon vor der Infektion mit dem HI-Virus (Cournos 2005). Ob eine Schizophrenie die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion erhöht, ist nicht sicher bekannt. Primärdiagnosen nach dem 40. Lebensjahr sind eine Rarität und bedürfen einer intensiven Diagnostik. Die Merkmale der Schizophrenie sind Stimmenhören (imperativ oder dialogisierend), Bedeutungswahn oder das Gefühl des Gemachten („die Welt wurde wegen mir verändert, alles hat für mich Bedeutung“) und kulturell unangemessener Wahn („Ich kann das Wetter beeinflussen“, „Ich kommuniziere mit Gott“). Dazu kommen häufig auch andere Störungen wie Körperhalluzinationen („Tiere krabbeln unter meiner Haut“, „implantierter Chip im Kopf“), Verfolgungswahn und Beobachtungserleben, Störungen des Affektes mit Interessenverlust, Störung der Denkstruktur (Inkohärenz, Zerfahrenheit) und Störungen der Körperhaltung

(Stereotypien, Katatonie). Alle Symptome sollten mehr als einen Monat bestehen und nicht in Zusammenhang mit Rauschmitteln auftreten.

Es ist wichtig zu wissen, dass ein psychotischer Patient seine Wahrnehmungen in der Regel nicht hinterfragt, sie sind für den Betroffenen in sich logisch und absolut wahr. Eine Korrektur ist nicht möglich. Gegenargumentationen sollten, wenn überhaupt, nur vorsichtig erfolgen. Sie haben keinen therapeutischen Nutzen und dienen eher der diagnostischen Vergewisserung.

Therapie

Ein schneller Beginn einer medikamentösen Therapie ist wichtig, da die Dauer der unbehandelten Psychose infektiologisch und psychiatrisch prognostisch ungünstig ist (Nurutdinova 2012). Am besten eignen sich sogenannte atypische Antipsychotika (AAP, früher atypische Neuroleptika) erfolgen, da sie einen weniger schweren antidopaminergen Effekt haben. HIV-Patienten haben unter konventionellen Antipsychotika (AP) häufiger extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, die Ursache dafür ist noch unklar. Die Dosis sollte immer vorsichtig gewählt werden. Das klassische atypische Antipsychotikum Clozapin sollte bei HIV-positiven Menschen wegen der erhöhten Neutropeniegefahr nur nach sehr sorgfältiger Abwägung eindosiert werden.

Tabelle 2: In Deutschland häufig verwendete Antipsychotika

Wirkstoff	Metabolismus	Dosisbereich
Aripiprazol (AAP)	CYP3A4 (CYP2D6)	5–15 mg, qd
Amisulprid (AAP)	Renale Elimination	50–800 mg, bid
Risperidon (AAP)	CYP2D6, CYP3A4	1–6 mg, qd
Quetiapin (AAP)	CYP3A4	150–800 mg, qd (Retardtbl.!)
Olanzapin (AAP)	CYP1A2, CYP2D6, hepatische Konjugation	5–20 mg, qd
Haloperidol (AP)	CYP3A4, CYP2D6	0,5–10 mg qd (Notfallmedikament!)
Flupentixol (AP)	CYP2D6	Häufig als Depotpräparat 20–40 mg/14 Tage i.m.

Anmerkung: von Haloperidol, Risperidon und Flupentixol gibt es Depotpräparate. qd: einmal täglich, bid: zweimal täglich

Psychotische Erkrankungen bei HIV-Patienten, die sich erst nach der HIV-Diagnose manifestieren, sollten immer Anlass zu intensiver Diagnostik geben. Oft sind sie Erstzeichen opportunistischer Infektionen oder der Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz. Diese Störungen sind dann den organischen psychotischen, wahnhaften oder halluzinatorischen Erkrankungen zu zurechnen. Neben der Grunderkrankung sollten diese Störungen symptomatisch mit Antipsychotika behandelt werden. Der Einsatz von Depotformen scheint Vorteile hinsichtlich Compliance und Remissionserhaltung zu spielen.

Psychotherapeutische Ansätze spielen bei psychotischen Störungen nur eine untergeordnete Rolle, obwohl sie sich als wirksam erwiesen haben. Psychotische Störungen führen in etwa 85% der Fälle zu einer nur unvollständigen Erholung und somit meist zu erheblichen, dauerhaften Einschränkungen der Teilhabe. Integrative Maßnahmen sind der Besuch von Tagesstätten, Übergangswohnheime und andere betreute Wohnformen. In schweren psychotischen Krisen ist die Unterbringung im psychiatrischen Krankenhaus allerdings häufig ohne Alternative (Berger 2012).

Suchterkrankungen

Suchterkrankungen sind häufig in der Allgemeinbevölkerung und mindestens ebenso häufig bei HIV-positiven Menschen; von den etwa 73.000 HIV-positiven Menschen die Ende 2011 in Deutschland bekannt waren, gehörten etwa 6.800 (ca. 10 %) zur Gruppe der intravenösen Drogengebrauchenden (RKI 2011). Speziell der intravenöse Drogengebrauch stellt somit einen wichtigen Risikofaktor für den Erwerb einer HIV-Infektion und einer Hepatitis-C-Koinfektion dar (Lucas 2011). Suchterkrankungen sind auch bei HIV-Patienten ein wichtiger Grund für sozialen, beruflichen und gesundheitlichen Abstieg. Speziell die Alkoholabhängigkeit ist ein Schädigungsfaktor (Gruber 2010, Lopes 2011, Watkins 2011); die durch Ethanol ausgelöste Neurodegeneration wird als synergistisch mit der durch HIV selbst ausgelösten Neurodegeneration angesehen (Hahn 2010). Abhängiger Alkoholgebrauch ist zudem als Faktor bekannt, der die Mortalität bei HIV-Patienten erheblich erhöht (Obel 2011). Für die Evaluation in der Praxis wurden die CAGE-Fragen entwickelt.

- Haben Sie schon mal daran gedacht weniger zu trinken ? (Cut-down drinking)
- Haben Sie sich schon mal geärgert, weil jemand Ihr Trinkverhalten kritisiert hat? (Annoyed)
- Haben Sie sich wegen des Trinkens schon mal schuldig gefühlt? (Guilt)
- Mussten Sie schon mal Morgens Alkohol konsumieren, um den Tag schaffen zu können oder den Kater zu beseitigen? (Eye opener)

Bei mehr als zwei positiv beantworteten Fragen besteht ein dringender Verdacht auf eine Alkoholabhängigkeit.

Benzodiazepine verstärken im Dauergebrauch wahrscheinlich kognitive Defizite, insbesondere stören sie aber immer die Gedächtnisfunktionen und die Schlafarchitektur, was sie für die längere Therapie, trotz ihrer exzellenten kurzfristigen Wirkungen, unbrauchbar macht. Der HIV-Behandler ist häufig eine große Vertrauensperson. Vermutete oder bekannte Süchte sollten angesprochen und die verschiedenen ambulanten, stationären und rehabilitativen Angebote vorgestellt werden. In einer französischen Kohorte lag bei bis zu 29 % der HIV-Patienten ein dauerhafter Benzodiazepingebrauch vor (Roux 2011). Ob dies den Erkrankungsverlauf beeinflusst, ist jedoch nicht genau bekannt. Generell sollten Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Triazolam, Midazolam) bei gleichzeitiger ART vermieden werden, da hierbei schon Atemdepression u.a. beobachtet wurde.

Da der ständige Suchtstoffgebrauch zu Veränderungen des Metabolismus führen kann, andererseits aber auch die ART die Substitutionsbehandlungen der Opiat-abhängigen beeinflusst, sollten Arzneimittelinteraktionen bei dieser Patientengruppe besonders überwacht werden. Hierzu sei aber auf das ART-Kapitel verwiesen.

Therapie

Suchtbezogene Gespräche sollten den Prinzipien der „Motivierenden Gesprächsführung“ folgen (Miller and Rollnick 1991). Ein nicht-konfrontatives Vorgehen und eine empathische Grundhaltung müssen im Vordergrund stehen. Konfrontative Gesprächstechniken haben sich als eher unwirksam herausgestellt, weil sie Scham und damit verbundenes Verdrängungsverhalten in der Regel nur fördern. Anders als bei der Alkohol- oder Benzodiazepin-Abhängigkeit spielt die Beachtung einer HIV-Infektion im Rahmen der Therapien bei Opiatsucht eine stärkere Rolle. Über die Auswirkungen von Kokain- und Stimulantien-Abhängigkeit oder die Rolle von Verhaltenssüchten (pathologisches Spielen etc.) ist bei HIV-Patienten wenig bekannt. Suchterkrankte sollten dringend spezialisierten Beratungs- und Therapiestellen zugeführt werden. Selbsthilfegruppen sind empfehlenswert. Die medikamentöse Therapie spielt dagegen nur eine geringe Rolle, von der Substitutionstherapie einmal abgese-

hen. Alkoholabhängige Patienten werden zeitweise mit dem glutamatergen Modulator Acamprosat und dem Opiatantagonisten Naltrexon behandelt. Die aversive Therapie mit Disulfiram sollte wegen des vitalen Gefährdungspotentials spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Opiatabhängige Patienten werden zur Abstinenzsicherung ebenfalls auf eigenen Wunsch hin mit Naltrexon behandelt.

Persönlichkeitsstörungen

Die wohl bekannteste Persönlichkeitsstörung ist der Narzissmus, das Gefühl unendlicher Großartigkeit und ein Geschenk für die Welt zu sein. An diesem Beispiel lässt sich das heutige kategorielle Konzept der Persönlichkeitsstörungen gut erklären. Diese werden als starre Interaktionsmuster mit der Außenwelt aufgefasst, die stereotyp immer wieder nach bestimmten Stimuli auftreten. Dabei bleibt der Einzelne aber zu Modulationen fähig. Ein narzisstisch geprägter Mensch wird Gründe für Versagen und Enttäuschungen also erstmal bei anderen suchen, nicht bei sich selbst hat gezeigt, dass insbesondere die antisoziale (in Deutschland: „dissoziale“), die depressive und die Borderline-Persönlichkeitsstörung das HIV-Risiko und fortgesetztes Risikoverhalten erhöhen. Ein anderer Ansatz zur Persönlichkeitsbeurteilung sind sogenannte dimensionale Ansätze. In der Praxis legt der Patient dann einen Beurteilungsbogen vor, auf dem z.B. die Dimensionen Extroversion-Introversion, Neurotizismus u.ä. beschrieben sind. Diese Ansätze werden auch in Deutschland wieder häufiger gebraucht. Wichtig ist zu wissen, dass es sich dabei um statistische Werte handelt, die Aussagen sind nicht unveränderlich und geben nicht immer die Realität wieder.

Eine der in Deutschland häufigsten Persönlichkeitsstörungen ist die emotional-instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ. Diese scheint insbesondere in Verbindung mit Suchterkrankungen zu einem erhöhten HIV-Infektionsrisiko zu führen (Chen 2007). Die Borderline-Störung äußert sich in einem Gefühl der Leere und einer schweren Verlassensangst; am auffälligsten sind aber häufige Selbstverletzungen jeder Art, die starken, unvorhersehbaren Stimmungsschwankungen und die Äußerung häufiger Suizidgedanken. Dissoziale Persönlichkeiten fallen durch ein gravierendes Missachten sozialer Normen und der anhaltende Verneinung eigener Schuld bei allgemein hoher emotionaler Kälte auf. Dies sollte in der HIV-Therapie Beachtung finden, da ein Mensch mit solch akzentuierten Persönlichkeitszügen nicht einfach sein Verhalten ändern wird. Sollten solche Persönlichkeitsstörungen im Praxisalltag auffallen, ist eine psychiatrisch und/oder psychotherapeutische Vorstellung ratsam. Positive Effekte werden am ehesten durch eine Psychotherapie erzielt (Berger 2012).

Rechtliche Aspekte und psychiatrische Notfälle

Im Rahmen der HIV-Diagnostik und Therapie kann es zu Situationen kommen, in denen Zweifel an der Einwilligung- und/oder Geschäftsfähigkeit des Betroffenen kommen. Es kann auch zu Handlungen mit hohem Selbst- oder Fremdgefährdungspotential kommen, vor allem bei fortgeschrittener neurokognitiver Erkrankung oder in fortgeschrittenen Stadien von Sucht-, Leber- und Nierenerkrankungen. Die Einwilligungsfähigkeit sollte im Zweifelsfall psychiatrisch begutachtet werden. Nach psychiatrischer Lehrmeinung ist derjenige einwilligungsfähig, dessen Fähigkeiten zur Informationsaufnahme und dem Informationsverständnis für eine spezifische persönliche Entscheidungssituation nicht wesentlich durch einen aktuellen seelischen Zustand eingeschränkt sind. Einwilligungsfähigkeit besteht auch nur in Situationen, in denen Entscheidungen ohne Zwang getroffen werden können. Geschäftsunfähigkeit ist etwas Anderes, sie ist im §104 des BGB (Bürgerliches Gesetzbuch) defi-

niert und umfasst nur dauerhafte Zustände. Sollte es zur Abwehr eigener Gefährdung notwendig sein, kann in Deutschland ein gesetzlicher Betreuer für einzelne Aufgabengebiete (Wohnung, Finanzen, Behördengänge usw.) bestellt werden. Jeder kann bei den zuständigen Betreuungsgerichten eine solche Betreuung anregen, ein psychiatrisches Gutachten wird nur dann zwingend notwendig, wenn der Betroffene damit nicht einverstanden ist. Bei akuter Gefährdung der eigenen Person oder anderer Personen können Menschen aufgrund von Landesgesetzen untergebracht werden (den Psychisch-Kranken-Gesetzen; PsychKG); die Verfahren sind in den Bundesländern immer etwas unterschiedlich, gemeinsam ist aber allen, das letztlich ein Richter nach persönlicher Überzeugung über den Verbleib des Betroffenen im psychiatrischen Krankenhaus entscheiden muss (Berger 2012).

Psychiatrische Notfälle sind:

- Das **Delir**, gekennzeichnet durch eine Orientierungs- und Bewusstseinsstörung. Es kann viele Gründe haben, häufig ist es nach Operationen, anticholinergem Medikamenten, Vergiftungen/Entzug oder bei fieberhaften/entzündlichen Erkrankungen. Zum Eigenschutz ist häufig eine psychiatrische Unterbringung notwendig. Behandelt wird es mit Lorazepam (p.o./i.v.) 1–2 mg, max. 7,5 mg/Tag (stationär) und Haloperidol (p.o., i.v., i.m.) 1–5 mg.
- Die **psychotische/manische Exazerbation mit Erregungszustand**, gekennzeichnet durch die schwere Desorganisation, Aggression, Ausdruck des Wahnerlebens und/oder Katatonie. Die sofortige psychiatrische Aufnahme ist indiziert. Bei Katatonie (wächserne Starre, raptusartige Handlungen!) ist die schnelle Gabe von Lorazepam, 2 mg i.v. indiziert, maximal 7,5 mg/Tag (stationär). Haloperidol 2–10 mg (p.o., i.v., i.m.) kann auch schon bei der Primärversorgung durch den Notarzt oder in der Praxis indiziert sein, wenn die Symptomatik zur akuten Fremd-/ Selbstgefährdung führt.
- Der schwere **Rauschzustand**. Zunächst stehen vital stabilisierende Maßnahmen im Vordergrund. Mit medikamentöser Therapie ist große Zurückhaltung geboten, eine spezifisch psychotrope Medikation ist der internistischen Notfallmedikation untergeordnet! Bei Erregungszuständen durch Kokain, Amphetaminen und Halluzinogenen kann Haloperidol 1–5 mg indiziert sein.

Literatur

- Arendt G, Nolting T. Neurological complications of HIV infection. *Nervenarzt* 2008, 79:1449-62; 1463.
- Berger, M. Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie. 4. Auflage. Urban und Fischer, München. 2012.
- Chen EY, Brown MZ, Lo TT, Linehan MM. Sexually transmitted disease rates and high-risk sexual behaviors in borderline personality disorder versus borderline personality disorder with substance use disorder. *J Nerv Ment Dis* 2007, 195:125-9.
- Cournos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005, 66 Suppl 6:27-33.
- Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Rev* 2011, 13:171-9. Review.
- Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010, 7:152-60.
- Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, 58:181-7.
- Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010, 7:226-33.
- Lopes M, Olsson M, Rabkin J, et al. Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2011. [Epub ahead of print]
- Lucas GM. Substance abuse, adherence with antiretroviral therapy, and clinical outcomes among HIV-infected individuals. *Life Sci* 2011, 88:948-52.
- Nel A, Kagee A. Common mental health problems and antiretroviral therapy adherence. *AIDS Care* 2011, 23:1360-5.
- Newville H, Haller DL. Relationship of axis II pathology to sex- and drug-related risk behaviors among patients in HIV primary care. *AIDS Care* 2012. [Epub ahead of print]

Nurutdinova D, Chrusciel T, Zeringue A, Scherrer JF, Al-Aly Z, McDonald JR, Overton ET. Mental health disorders and the risk of AIDS-defining illness and death in HIV-infected veterans. *AIDS* 2012, 26:229-34.

Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011, 6:e22698.

Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, et al. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 44:159-66.

Persidsky Y, Ho W, Ramirez SH, et al. HIV-1 infection and alcohol abuse: neurocognitive impairment, mechanisms of neurodegeneration and therapeutic interventions. *Brain Behav Immun* 2011; 25 Suppl 1:S61-70.

RKI Robert-Koch-Institut Berlin; Epidemiologische Kurzinformation des Robert-Koch-Instituts, 25.11.2011.

Roux P, Fugon L, Michel L, et al. Determinants of benzodiazepine use in a representative population of HIV-infected individuals: the role of HIV status disclosure (ANRS-EN12-VESPA study). *AIDS Care* 2011, 23:1163-70.

Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, et al. The effect of mental illness, substance use, and treatment for depression on the initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2008, 22:233-43.

Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review. *Drug Saf* 2011, 34:623-39.

38. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS

CHRISTOPH MAYR

Allgemeines

Sexuelle Dysfunktion ist bei HIV-Patienten häufig. Einem Review aus dem Jahr 2007 zufolge lag die durchschnittliche Prävalenz sexueller Dysfunktion insgesamt bei 51 %. An erektiler Dysfunktion litten 46 %, an reduzierter Libido 44 %, und an Ejakulationstörungen 39 % aller HIV-Patienten (Collazos 2007). In einer neueren Studie an 1.017 männlichen HIV-Patienten in Europa gab ein Drittel an, mit seinem Sexualleben unzufrieden zu sein (De Ryck 2012).

Viele Faktoren beeinflussen die sexuelle Funktion und das sexuelle Erleben. Dem Alter wird dabei eine wesentliche Rolle zugeschrieben. Im Wissen um die Rückkoppelung zwischen den Schaltkreisen des Immunsystems, des endokrinen bzw. neuroendokrinen Systems, des ZNS sowie des psychischen Empfindens ist bei der HIV-Infektion eine Labilisierung der sexuellen Funktion zu erwarten. Darüber hinaus gibt es einige Hinweise, dass die ART auf Dauer das psychosexuelle Erleben negativ beeinflussen kann. Die Merkmale des Lipodystrophie-Syndroms unter ART (s. dort) ähneln dem klassischen metabolischen Syndrom (MS), das durch eine erhöhte Insulinresistenz, Übergewicht (Bauchumfang > 102 cm bzw. > 94 cm nach der neuen Definition der International Diabetes Federation), Dyslipidämie und Hypertonie (>130/85 mmHg) gekennzeichnet ist. Zwischen MS und ED besteht eine eindeutige Assoziation, wobei die ED heute als prädiktiver Marker für eine KHK gilt (Shabsigh 2005, Tikkanen 2007).

Begriffsdefinition

Die erektile Dysfunktion oder Impotentia coeundi ist definiert als „die andauernde und wiederholt auftretende Unfähigkeit des Mannes, eine Erektion, die für den befriedigenden Vollzug des Geschlechtsverkehrs ausreicht, zu erlangen und/oder zu erhalten“ (NIH 1993). Die Diagnose kann gestellt werden, wenn die Störung mindestens 6 Monaten besteht und mindestens 70 % der Versuche, einen Geschlechtsverkehr zu vollziehen, erfolglos sind. Davon abzugrenzen sind die Libidostörung als Schwäche oder Verlust des sexuellen Triebes oder Verlangens sowie die Ejakulationsstörung, die klinisch am häufigsten als Ejakulatio praecox oder – tarda in Erscheinung tritt.

Ätiologie der sexuellen Dysfunktion bei HIV/AIDS

Die Kausalität der sexuellen Dysfunktion (SD) ist vielfältig. Seit 1980 hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen: mit verbesserter Diagnostik und im Wissen um die Alterungsprozesse beim Mann ist heute davon auszugehen, dass in 80 % der SD-Fälle eine organische Ursache mit bedingend vorliegt und diese in 50 % sogar ausschließlich Ursache ist. Nur in 20 % ist eine reine psychische Ursache wahrscheinlich (NIH 1993). Bei HIV-Patienten liegt eine „krankheitsspezifische“ Besonderheit darin, dass die Wahrscheinlichkeit einer SD im „Brennglas“ chronischer Erkrankung, Komorbidität (krankheits- und altersassoziiert), psychosozialer Belastungen und Polymedikation deutlich erhöht ist (Crum 2005).

Alter: Die wichtigste biologische Variable für das Auftreten einer ED. Die ED ist bei 52 % aller Männer zwischen 40 und 70 Jahren in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden: leicht (17 %), moderat (17–34 %) und vollständig (5–15 %) (Feldman 1994).

In Deutschland wird die Prävalenz der ED beim Mann zwischen 30 und 80 Jahren mit 19,2 % beziffert (Braun 2000). Bei HIV-Patienten wird die Inzidenz der SD schon allein durch das steigende Alter zu nehmen. Doch das Alter ist es nicht allein. Die biologischen Veränderungen – Abnahme der Testosteronproduktion, verminderte Empfindlichkeit des Schwellkörpergewebes durch verminderte neuronale oder hormonelle Reize, Durchblutungsstörungen – werden im Kontext von HIV und ART verstärkt. Eine neuere Kohortenstudie (German 50/2010 cohort study) bestätigt den höheren Grad an SD bei über 50-jährigen HIV-Patienten im Vergleich zu Gesunden oder Typ2-Diabetikern derselben Altersgruppe. 50 % der HIV-Patienten berichteten über mäßige bis deutliche Beschwerden bzw. Einbußen an sexueller Funktion. HIV war hierbei der einzig statistisch signifikante Parameter in der Assoziation mit reduzierter Sexualfunktion. Als Testinstrument war die Aging Male Scale (AMS) verwendet worden (Mueck 2010).

Risikofaktoren/Komorbidität: Bei HIV-Patienten häufige ED-Risikofaktoren sind übermäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum bzw. das Rauchen. Stoffwechselstörungen (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (v.a. die arterielle Hypertonie) sind bedeutsame Promotoren. Pathophysiologisch basiert die ED auf neuronalen (Polyneuropathie) und vaskulären (Mikro- und Makroangiopathie) Veränderungen, sie kann aber auch Frühzeichen einer KHK oder einer Neuropathie sein. Als Risikofaktoren gelten zudem hormonelle Störungen, neurologische Erkrankungen (z. B. Diskusprolaps) und Infektionskrankheiten. Eine häufige Ursache bei jüngeren Männern sind chronische Nieren- und Leberfunktionsstörungen (Hepatitis, Zirrhose). Psychosoziale Probleme, Beziehungskonflikte und psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depression) gehen häufig mit sexuellen Funktionsstörungen einher, für die HIV-Patienten somit prädestiniert sind. Schlafapnoe kann ebenfalls eine Ursache sein – die Maskenatmung nachts führte zu einer signifikanten Verbesserung der ED (Taskin 2009).

Fahrradfahren über mehr als drei Stunden/Wochen auf einem klassischen Fahrradsattel zeigt sich als unabhängiger Risikofaktor für mäßige bis schwere ED. Spezial-Sättel können das ED-Risiko reduzieren (Huang 2005, Schrader 2008).

Medikamente: Viele Arzneimittel haben einen negativen Einfluss auf Libido und Erektionsfähigkeit (Tabelle 1). In einer aktuellen Analyse aus der MAC-Kohorte waren vor allem Antidepressiva und Antihypertensiva mit einem erhöhten ED-Risiko assoziiert (Hart 2012). Auch antiretrovirale Substanzen sind mit SD assoziiert, wobei Dauer und Kombinationstherapie forcierend wirken. In einer Befragung von 78 HIV-infizierten MSM in London (Cove 2004) berichteten 69 % von mindestens einer sexuellen Teilstörung, 38 % gaben Zeichen einer ED an. Alle antiretroviralen Medikamente können hemmende Einflüsse auf die sexuelle Funktion haben.

Zum besonderen Einfluss der PIs sind die Daten widersprüchlich (Schrooten 2001, Colson 2002, Lallemand 2002, Asboe 2007). Es gibt auch Studien, in denen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen ART und SD beobachtet wurde (Guaraldi 2007). Andere Studien fanden vor allem einen Zusammenhang zwischen ART und ED (Asboe 2007).

Tabelle 1: Substanzen/Substanzklassen, die eine erektile Dysfunktion verursachen können

Alkohol	Nikotin
Antihypertensiva	Antidepressiva
Diuretika	Antirheumatika (NSAR)
Lipidsenker	H2-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren
Antiepileptika	Tranquilizer
Opiate	Gestagene/Östrogene
Chemotherapeutika, ART	Amphetamine, Halluzinogene

Studienlage

Bereits in den frühen 90er Jahren wurde bei HIV-infizierten Männern eine erhöhte SD-Prävalenz von bis zu 50 % beobachtet (Tindall 1994). Ähnliches galt für HIV-infizierte Frauen (Goggin 1998). Eine prospektive Studie (Lamba 2004) offenbarte bei HIV-positiven MSM mit ART eine deutlich erhöhte Prävalenz für Libidoverlust (48 %) und ED (25 %) im Vergleich zu unbehandelten HIV-positiven MSM (jeweils 26 %) und HIV-negativen MSM (2 bzw. 10 %).

Die Befragung von 904 HIV-infizierten Männern und Frauen in 10 europäischen Ländern ergab: Unter PI-haltiger Therapie bestanden signifikant häufiger Libidoverlust (40 versus 16 %) und ED (34 versus 12 %) als bei PI-naiven Patienten (Schrooten 2001). In der multivariaten Analyse wurden folgende Faktoren für den Libidoverlust oder ED identifiziert: Aktuelle oder frühere PI-haltige ART, symptomatische HIV-Infektion, Tranquilizereinnahme, Alter und MSM. Collazos (2002) sah in einer prospektiven Studie an 189 Patienten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen PI-haltigen Regimen und SD. Keine Korrelation bestand zwischen Sexualhormonspiegeln und der SD-Inzidenz. Demgegenüber fand Lallemand (2002) bei 156 MSM keinen signifikanten Einfluss der PIs auf die SD: 71 % der Befragten gaben Zeichen einer SD seit Beginn der ART an (PI: 71 %, ohne PI: 65 %, ohne PI seit über 4 Wochen: 74 %). Allerdings hatten 18 % die Beschwerden schon vor der HIV-Infektion und 33 % vor dem Start der ART. In einer Untersuchung von Cove (2004) stieg der Anteil von HIV-positiven MSM mit ED von 38 auf 51 %, wenn Kondome benutzt wurden. Neuere Untersuchungen unterstreichen eindrucksvoll den positiven Effekt der Testosteron-Substitution bei HIV-infizierten, hypogonadalen Männern (Rabkin 2000, Grinspoon 1998). Ein Testosterondefizit kann Gewichtsverlust, Verlust der Muskelmasse, Osteopenie sowie Depressionen verursachen (Grinspoon 1996, Huang 2001, Rietschel 2000).

Diagnose

Die Basisdiagnostik umfasst eine Sexual-, Sozial- und Familienanamnese und eine lückenlose Medikamenten- bzw. Drogen-Anamnese. Die vollständige körperliche Untersuchung ist obligat. Die Diagnostik wird komplettiert durch Blutparameter, wobei dem Testosteron zur Bestimmung der endokrinen Hodenfunktion zentrale Bedeutung zukommt. Da nur das so genannte freie Testosteron biologisch aktiv ist, andererseits die direkte Bestimmung des freien Anteils problematisch ist, empfiehlt sich der berechnete Index des freien Testosterons (www.issam.ch). Neuere Daten weisen darauf hin, dass bei HIV-Patienten häufig ein Testosterondefizit besteht – in einer Querschnittsuntersuchung an 1.317 Patienten mit zumeist bestehender Lipodystrophie war dies in 16 % der Fall und kam auch bei jüngeren Patienten vor. Viszerales Fett und hoher BMI waren prädiktive Faktoren (Rochira 2011).

Tabelle 2: Labordiagnostik bei erektiler Dysfunktion

Spezielle Hormondiagnostik	Umgebungsdiagnostik
Testosteron (freies Testosteron)	Blutbild
LH	Glukose, HbA1c
FSH	Cholesterin (einschl. HDL, LDL)
Ggf. LHRH-Test	Triglyzeride
Ggf. HCG-Test	Fakultativ: TSH
Fakultativ: Prolaktin, PSA	Urinstatus

Bei nachgewiesenem Testosteronmangel sind LH und FSH aus dem Serum zu bestimmen, bei Verdacht auf sekundären Hypogonadismus ein Androloge hinzuzuziehen. Als gering invasives Diagnostikum gilt die Messung der nächtlichen Erektionen (nokturne penile Tumescenz-Messung, NPT). Als Normwerte können 3–6 Erektionen/Nacht von mindestens 10-minütiger Dauer und einer mindestens 70 %igen Rigidität gelten. Die Frage nach erhaltenen morgendlichen Erektionen kann als wegweisendes Kriterium der Sexualanamnese dienen.

Die weiterführende andrologische Diagnostik umfasst die Sonographie des Skrotums und ein MRT der Sella turcica. Vaskuläre Diagnostik (Dopplersonographie des Penis, Pharmakokavernosographie), und neurophysiologische Verfahren (z. B. Sphinkter- und N. pudendus-EMG) bleiben urologischen Spezialisten vorbehalten.

Therapie der sexuellen Dysfunktion

Im Wissen um die Risikofaktoren ist zuvorderst darauf hinzuwirken, diese durch Veränderung der Lebensgewohnheiten zu reduzieren. Entsprechende Untersuchungen belegen den Wert von körperlichem Training, Gewichtsreduktion und Nikotinverzicht auf die Verbesserung der erektilen Funktion (Hannan 2009, Reis 2009). Daneben ist bei der Behandlung von Komorbiditäten auf die Auswahl der Medikamente zu achten. Nebivolol hat offensichtlich gegenüber Metoprolol einen Vorteil in der Vermeidung des Auftretens einer ED (Brixius 2007, Cordero 2010).

Die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) haben die Therapie erheblich verbessert. Sie sind einfach einzunehmen, wirksam und verträglich (Waldkirch 2005, Nehra 2009). PDE-5-Inhibitoren müssen allerdings, von wenigen und zeitlich begrenzten Ausnahmen bei einigen Privatkassen abgesehen, von den Patienten selbst bezahlt werden. Verfahren wie die intrakavernöse Schwellkörperautoinjektion oder die intraurethrale Applikation vasoaktiver Prostaglandine spielen heute keine Rolle mehr, ebenso chirurgische Interventionen.

Es ist wichtig, die Interaktionen zwischen PDE-5-Inhibitoren und ART (Pis, Delavirdin) zu kennen. Über eine Inhibition des Cytochrom P450-Enzymsystems werden die Wirkspiegel der PDE-5-Inhibitoren deutlich erhöht – die Patienten sind darüber zu informieren. Insbesondere bei geboosterten Pis ist mit einer niedrigen Dosis zu beginnen! Konkret empfehlen wir eine Mini-Testdosis (z. B. eine 1/4 Tablette von Sildenafil 50 mg). Diese reicht meist schon und kann, sofern Nebenwirkungen ausbleiben, je nach Erfolg gesteigert werden. Es gibt aber auch Patienten, die keinerlei Effekt erzielen (mehrfährige HIV-Infektion, Multimorbidität, psychische Überlagerung). Die zugelassene Maximaldosis sollte nicht überschritten werden. Die gleichzeitige Einnahme von nitrat- bzw. nitrit-haltigen Substanzen (Molsidomin; „Poppers“) und PDE-5-Hemmern ist kontraindiziert, da es zu schweren Dysregulationen mit therapieresistenten Hypotonien kommen kann. Sexuelle Aktivität kann das kardiovaskuläre System belasten. Im Zweifelsfall ist es ratsam, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (instabile Angina pectoris) auszuschließen.

Apomorphin, ein zentral wirksamer Dopaminrezeptoragonist, ist deutlich weniger wirksam. Er ist nur zu erwägen bei Patienten mit einer Kontraindikation für PDE-5-Inhibitoren (APO-go Ampullen, max. 100 mg/die s.c.). Apomorphin scheint v. a. bei psychogener sowie leichter organischer ED hilfreich zu sein. Verschiedene pflanzliche Substanzen (Yohimbin, Maca, Turnera diffusa) haben ebenfalls einen positiven Einfluss auf die sexuelle Erlebnisfähigkeit. Systematische Untersuchungen fehlen jedoch. Bei diesen Substanzen ist kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen, ein Monitoring möglicher Interaktionen mit der ART ist ratsam. Bei psychosozialen Problemen, Beziehungskonflikten oder depressiver Entwicklung ist eine psychotherapeutische Begleitung und bzw. sexualmedizinische Beratung angeraten. Ein Review

zu Studien, die den Einfluss psychosozialer Interventionen bei ED untersuchten, erbrachte, dass Gruppentherapie – mit und ohne Sildenafil – langanhaltend die Zeichen einer ED deutlich verbesserte (Melnik 2007).

PDE-5-Inhibitoren

Sildenafil (Viagra®): wurde als erster PDE-5-Inhibitor zugelassen. Es ist in einer Dosierung von 25, 50 und 100 mg erhältlich. Die Wirkung tritt nach 12–40 Minuten ein, kann aber durch eine fettreiche Mahlzeit oder Alkoholgenuss verzögert werden. Die maximale Konzentration ist nach ca. einer Stunde erreicht, die Wirkdauer liegt bei ca. 8–12 Stunden. Die Ansprechrate unter sexueller Stimulation ist abhängig von der Ätiologie der ED, und variiert zwischen 43 und 83 %. Häufigste Nebenwirkungen sind Cephalgien (11 %), Gesichtsrötung (11 %), Dyspepsie (3 %), Schwindel (3 %), Rhinitis (2 %), sowie Farbsehstörungen (1 %). Nach bisherigen Untersuchungen besteht unter Sildenafil keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Todesfälle.

Vardenafil (Levitra®): wurde 2003 in Deutschland zugelassen und hemmt die Phosphodiesterase 5 bzw. die Hydrolyse von cGMP zehnfach stärker als Sildenafil, allerdings ist die Bioverfügbarkeit mit 15 % gering. Vardenafil ist in einer Dosierung von 10 und 20 mg erhältlich. Die Wirkung tritt nach ca. 15–30 Minuten ein, die maximale Plasmakonzentration liegt bei 60 min. Die Wirkung kann bis zu 12 Stunden betragen, in plazebokontrollierten Studien wurden Ansprechraten bezüglich eines erfolgreichen Geschlechtsverkehrs mit Samenerguss von ca. 75 % erreicht. Vardenafil war auch bei gleichzeitiger antihypertensiver Therapie wirksam und verträglich. Nebenwirkungen sind wie bei Sildenafil Cephalgien (10–21 %), Hautrötung (5–13 %), Dyspepsie (1–6 %) sowie Rhinitis (9–17 %). Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Vergleichsstudie zeigte eine leichte Überlegenheit von Vardenafil zu Sildenafil (Rubio-Aurioles 2007) bei hoher Sicherheit.

Tadalafil (Cialis®): wurde ebenfalls 2003 zugelassen. Dosen von 10 und 20 mg sind erhältlich. Im Vergleich zu den anderen PDE-5-Inhibitoren findet sich bei Tadalafil eine maximale Plasmakonzentration nach 2 Stunden, die Wirkung tritt nach 15–20 Minuten ein. Da die Plasmahalbwertszeit ca. 17,5 Stunden beträgt, können Ansprechzeiten bis zu 36 Stunden vorkommen. Eigene Beobachtungen deuten darauf hin, dass vor allem dieser Umstand die Beliebtheit von Tadalafil in der schwulen Szene fördert („weekend pill“). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Cephalgien (7–21 %), Dyspepsie und Sodbrennen (1–17 %), Myalgien (3–7 %), Rückenschmerzen (4–9 %), Rhinitis (5 %) und Gesichtsrötung (1–5 %). Klinische Einflüsse auf das kardiovaskuläre System konnten nicht beobachtet werden, eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten war in keiner Studie nachweisbar.

Udenafil, ein neuer selektiver PDE-5-Inhibitor zeigte sich in ersten Studien sehr wirksam und verträglich (Ding 2012). Wie auch Mirodenafil ist Udenafil jedoch noch nicht zugelassen.

Neuerdings weisen einige Studien bei MSM auf die Korrelation von Drogeneinnahme, Einnahme von PDE-5-Inhibitoren und riskantem Sexualverhalten hin (Swearingen 2005, Purcell 2005, Spindler 2006). Dies ist sowohl bei der Beratung des Patienten wie auch in der Präventionsarbeit zu berücksichtigen.

Bedingt durch einen relativen NO-Mangel ist der Erfolg der PDE5-Inhibitoren bei einigen chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ 2 oder KHK begrenzt. Hier scheinen sich alternative Therapiekonzepte mit sGC-Stimulatoren, Rho-Kinase Inhibitoren und neue NO-Donatoren anzukündigen (Lasker 2010).

Testosteron

Bei nachgewiesenem Testosteronmangel und klinischer Symptomatik ist die Substitution indiziert. In Frage kommen intramuskuläre Injektionen (Testosteron Depot 250 mg i.m. im Abstand von 14 bis 21 Tagen) oder aber die Applikationsform als Gel (z. B.: Testogel 25 mg/50 mg tgl.). Die perorale Substitution ist möglich (z. B. Andriol Testocaps®), hat sich jedoch im klinischen Alltag nicht bewährt. Neuerdings empfiehlt sich die Depot-Injektion von 1000 mg Testosteronundecanoat (Nebido®) im Abstand von 3 Monaten mit einer Aufsättigungsdosis 6 Wochen nach Initialgabe. Die Vorteile liegen in den gleichmäßigeren Serumkonzentrationen. Es sei darauf hingewiesen, dass die Testosteron-Gabe ein Carcinoma in situ der Prostata im Wachstum fördern kann. Eine PSA-Kontrolle erscheint vor und während (1x/Jahr) der Therapie ratsam, wird jedoch nicht von der Krankenkasse übernommen. Bei positiver Familienanamnese ist zudem ein urologisches Konsil vor Beginn der Substitution ratsam. Als relevante Nebenwirkungen können Haarausfall, Hautreizungen (beim Gel!), Leberwert- und Lipiderhöhungen im Serum, eine Polyglobulie und Wasserretention im Gewebe vorkommen.

Literatur

- Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et al. Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: a study of prevalence and associated factors. *AIDS Care* 2007;19:955-65.
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *International Journal of Impotence Research* 2000; 12: 305-11.
- Brixius K, Middelke M, Lichtenthal A et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and betablocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007, 34:327-31.
- Collazos J, Martinez E, Mayo J, et al. Sexual Dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *JAIDS* 2002; 31:322-26. <http://www.medscape.com/viewarticle/449091>
- Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Rev* 2007;9:237-45.
- Colson AE, Keller MJ, Sax PE, et al. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002; 30:27-32.
- Cordero A, Bertorreu-Martinez V, Mazon P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(1):15-22.
- Cove J, Petrak J. Factors associated with sexual problems in HIV-positive gay men. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 732-6.
- Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, et al. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: Diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19:655-71.
- De Ryck I, Van Laeken D, Nöstlinger C, Platteau T, Colebunders R; Eurosupport Study Group. Sexual satisfaction among men living with HIV in Europe. *AIDS Behav* 2012, 16:225-30.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Libido- und Erektionsstörungen 2001. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/1/043-031.htm>
- Ding H, Du W, Wang H, et al. Efficacy and Safety of Udenafil for Erectile Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology.* 2012 Apr 11. [Epub ahead of print]
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichritou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- Goggin K, et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in HIV+ women: an exploratory study. *Psychosom Med* 1998; 60:11-6.
- Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129:18-26.
- Guaraldi G, Luzi K, Murri R, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 2007;12:1059-65.
- Hannan JL, Maio MT, Komolova M et al. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med.* 2009; 6 Suppl 3:254-61.
- Hart TA, Moskowitz D, Cox C, et al. The cumulative effects of medication use, drug use, and smoking on erectile dysfunction among men who have sex with men. *J Sex Med* 2012, 9:1106-13.
- Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP, et al. Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3533-9.
- Huang V, Munarriz R, Goldstein I. Bicycle riding and erectile dysfunction: an increase in interest (and concern). *J Sex Med* 2005, 2:594-5.
- Lallemant F, Salhi Y, Linard F, et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *JAIDS* 2002; 30: 187-90.
- Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, et al. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *Int J STD AIDS* 2004; 15:234-7.

- Lasker GF, Maley JH, Kadowitz PJ. A Review of the Pathophysiology and Novel Treatments for Erectile Dysfunction. *Adv Pharmacol Sci.* 2010;2010:730861
- Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 18:CD004825.
- Mueck B, Koegl C, Wolf E et al. Sexual dysfunction in an aging HIV positive population compared to HIV negative control groups. Results from the German 50/2010 cohort study. Oral Presentation 10, 1st International Workshop on HIV & Aging, Baltimore, MD, USA, 10/2010.
- Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with these conditions. *Mayo Clin Proc* 2009, 84:139-48.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.
- Purcell DW, Wolitski RJ, Hoff CC, et al. Predictors of the use of viagra, testosterone, and antidepressants among HIV-seropositive gay and bisexual men. *AIDS* 2005; 19 Suppl 1: S57-66..
- Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly ... male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl.* 2009; Epub ahead of print.
- Rochira V, Zirilli L, Orlando G, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. *PLoS One* 2011, 6:e28512.
- Rubio-Aurioles E, Porst H, Eardley I, et al. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, doubleblind, pooled crossover study. *J Sex Med* 2006, 3:1037-49.
- Schrader SM, Breitenstein MJ, Lowe BD. Cutting off the nose to save the penis. *J Sex. Med* 2008, 5:1932-40.
- Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2004; 15:1019-23.
- Shabsigh R, et al. Erectile dysfunction as a predictor for metabolic syndrome. Results from the Massachusetts male aging study (MMAS). Abstract 1236, 100. Annual meeting of the Am. Urol. Association 2005, San Antonio.
- Spindler H, et al. Use of viagra and crystal methamphetamin and high risk sexual behaviour. XVI IAC, Toronto 2006, #MOPE0342
- Swearingen SG, Klausner JD. Sildenafil use, sexual risk behavior, and risk for sexually transmitted diseases, including HIV infection. *Am J Med* 2005; 118:569-70
- Taskin U, Yigit O, Acioglu E et al. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res.* 2009.
- Tikkanen MJ, Jackson G, Tammela T, et al. Erectile dysfunction as a risk factor for coronary heart disease: Implications for prevention. *Int J Clin Pract.* 2007, 61 :265-268.
- Tindall B, Forde S, Goldstein D, et al. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. *Aids Care* 1994; 6:105-7.
- Waldkirch E, Schultheiss D, Ückert S, et al. Therapie der erektilen Dysfunktion. In: Truß MC, Stief CG, Machten S et al. (Hrsg.): *Pharmakotherapie in der Urologie.* Berlin – Heidelberg: Springer Verlag 2005: 342-52

39. Postexpositionsprophylaxe (PEP)

THORE LORENZEN

Transmission von HIV

Die Gefahr einer Übertragung von HIV besteht, wenn eine Person mit Blut, Samenflüssigkeit oder Vaginalsekret einer HIV-infizierten „Indexperson“ in Kontakt kommt. Der bloße Kontakt von gesunder Haut mit HIV kontaminierten Körperflüssigkeiten (z. B. Blut) reicht nicht. Eine Übertragung ist nur möglich, wenn HIV-haltiges Material in den Körper gelangt durch oder bei:

- Schnitt- oder Stichverletzungen mit chirurgischen Instrumenten oder Nadeln
- direkten Kontakt mit geschädigter Haut (Wunden) oder Schleimhäuten
- ungeschützten Geschlechtsverkehr
- gemeinsamen Gebrauch kontaminierter Drogeninjektionsbestecke
- der Transfusion von kontaminiertem Blut oder Blutprodukten

Infektionswahrscheinlichkeit

Die Wahrscheinlichkeit einer Transmission wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. So ist der Kontakt mit Körperflüssigkeiten von Patienten mit hoher Viruslast wahrscheinlich gefährlicher als bei Patienten, deren Virenmenge unter ART nicht nachweisbar ist. Außerdem kann ein schnelles Entfernen infektiösen Materials z. B. von Haut oder Schleimhaut (Abwaschen und/oder Desinfektion) das Transmissionsrisiko verringern.

Bei perkutanem Kontakt (z. B. Nadelstichverletzung) mit HIV-haltigem Blut beträgt das mittlere Übertragungsrisiko wahrscheinlich etwa 0,3 %. Anhand retrospektiver Daten wurden für akzidentelle Expositionen Multiplikatoren erarbeitet, mit denen das Risiko genauer abgeschätzt werden kann (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Multiplikatoren zur Ermittlung ungefährender Risiken nach HIV-Exposition (Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2008)

Art der Exposition	Relatives Risiko
sehr tiefe Stich- oder Schnittverletzungen	16 : 1
frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	5 : 1
Verletzende Kanüle/Nadel zuvor in Vene oder Arterie platziert	5 : 1
Indexperson hat hohe Viruslast	6 : 1
Exposition von Schleimhaut	1 : 10
Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien	1 : 10

Tabelle 2: Infektionswahrscheinlichkeit bei ungeschützten Sexualkontakten*

Art des (ungeschützten) Kontaktes	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Rezeptiver Analverkehr mit bekannt HIV-positivem Partner	0,1 – 7,5 %
Rezeptiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06 – 0,49 %
Insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,02 – 0,19 %
Rezeptiver vaginaler Verkehr	0,05 – 0,15 %
Insertiver vaginaler Verkehr	0,03 – 5,6 %
Oraler Sex	Unbekannt (Einzelfälle beschrieben, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund)

* Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2008

Geschätzte Risiken für andere Expositionsarten sind in Tabelle 2 dargestellt. Mangels valider Daten sind diese jedoch mit Vorsicht zu beurteilen. Bei mit ART behandelten Indexpersonen sind wahrscheinlich eher die niedrigen Prozentgrenzen realistisch. Eine lohnenswerte Übersicht über die Abschätzung der Infektionswahrscheinlichkeiten liegt den neuesten britischen Empfehlungen zur PEP nach nicht berufsbedingten Kontakten zu Grunde (Benn 2011).

Sollte es dennoch zu einer Transmission gekommen sein, breitet sich HIV nicht sofort systemisch aus. Zumindest an Schleimhäuten infiziert HIV zuerst die lokalen immunkompetenten Zellen wie z. B. Langerhans-Zellen. Danach wandern diese Zellen oder ihre Abkömmlinge in die regionalen Lymphknoten. Im Blut sind Viren erst Tage später nachweisbar. Der Prozess der lokalen Infektion und das Auswandern der Zellen dauern ca. 24 bis 48 Stunden (Spira 1996, Otten 2000). In diesem Zeitfenster erscheint es möglich, eine systemische Infektion zu verhindern.

Wirksamkeit und Grenzen einer PEP

Bereits 1989 wurde erstmals über den Einsatz von AZT bei beruflichen Nadelstichverletzungen berichtet. Eine Analyse retrospektiver Fallkontrollstudien ergab später, dass schon eine Monoprophylaxe die Infektionswahrscheinlichkeit um etwa 80 % senkt (Tokars 1993). Dass eine Kombination mehrerer Medikamente wirksamer ist, erscheint logisch, ist aber nie bewiesen worden. Auch lassen sich Übertragungen nicht immer durch die PEP verhindern. Neben älteren Beschreibungen eines PEP-Versagens unter AZT-Mono-PEP gibt es auch Berichte über Kombinationstherapien, die eine Transmission nicht verhindern konnten (Cordes 2004). Auch kann – wenngleich selten – die Übertragung resistenter Virusstämme die PEP-Auswahl erschweren. Wie man damit umgehen soll, ist unklar. Eine Resistenzanalyse dauert im günstigsten Fall einige Tage. Selbst wenn diese bei der Indexperson sofort durchgeführt werden würde, käme das Ergebnis zu spät, um die PEP an das Resistenzprofil adaptieren zu können.

Wann besteht eine PEP-Indikation?

Die Indikation sollte von einem mit der HIV-Infektion vertrauten Arzt gestellt werden. Wichtig ist vor allem die Frage, ob die Indexperson HIV-infiziert ist oder eine Infektion nur vermutet wird. Bei unbekanntem Infektionsstatus sollte man die Indexperson um einen HIV-Test bitten. Sofern Schnelltests verfügbar sind, sollten diese als Entscheidungshilfe herangezogen werden.

Bei gesicherter Infektion der Indexperson sind die aktuelle Viruslast, das Erkrankungsstadium, die bisherige und aktuelle ART sowie, sofern verfügbar, die Resistenzlage zu berücksichtigen (Puro 2003). Auch über die bereits durchgeführten Sofortmaßnahmen (s.u.) sollte man sich informieren. Im Aufklärungsgespräch vor einer PEP sollte deutlich gemacht werden, dass kein Medikament für diese Indikation zugelassen ist. Bei außerberuflicher Exposition ist die PEP daher nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig, kann aber nach der aktuellen Schutzimpfungs-Richtlinie im Einzelfall erstattet werden. Bei beruflich Exponierten werden die Kosten in der Regel durch die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung übernommen.

Tabelle 3 gibt eine Orientierung darüber, in welchen Fällen eine PEP mit welchem Nachdruck empfohlen werden sollte. Dabei sollte erwähnt werden, dass sich die Risikobewertungen in den letzten Jahren deutlich geändert haben: nach der Publikation der Empfehlungen der Schweizer Kommission für AIDS-Fragen (Vernazza 2008), die bei Indexpersonen ohne nachweisbare Viruslast unter einer stabilen ART kein relevantes Transmissionsrisiko mehr sahen, schränken nun auch die aktuellen britischen Leitlinien den Einsatz einer PEP ein.

Tabelle 3: Übersicht über Empfehlungen zum Einsatz einer PEP

Beruflich bedingte Umstände	
Perkutane Verletzung mit Injektions- oder anderer Hohlraumnadel (Körperflüssigkeit mit hoher Viruskonzentration: Blut, Liquor, Punktat-, Organ, Viruskulturmaterialeien)	Empfehlen
Tiefe Verletzung (meist Schnittverletzung), sichtbares Blut	Dringend empfehlen
Nadel nach intravenöser Injektion	Dringend empfehlen
Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel)	Anbieten
Falls Indexpatient AIDS oder hohe Viruslast hat	Empfehlen
Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration	Anbieten
Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel)	Nicht empfehlen
Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration)	Nicht empfehlen
Haut- oder Schleimhautkontakt mit Urin und Speichel	Nicht empfehlen
Nicht beruflich bedingte Umstände	
Transfusion HIV-haltiger Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten	Dringend empfehlen
Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (geplatzttes Kondom) mit einer HIV-infizierten Person	Empfehlen (nicht wenn Indexperson Viruslast <50 Kopien seit 6 Monaten unter stabiler ART)
Gebrauch HIV-kontaminierter Injektionsbestecks durch mehrere Drogenabhängige gemeinsam oder nacheinander	Dringend empfehlen
Ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma des HIV-infizierten Partners in den Mund	nur bei Risikofaktoren wie z.B. Ulzera im Mund
Küssen, andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-/Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte	Nicht empfehlen
Verletzung an gebrauchtem Spritzenbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin	Nicht empfehlen

* Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion 2008

Bei HIV-infizierter Indexperson ohne nachweisbare Viruslast wird er nur noch bei ungeschütztem rezeptiven Analverkehr empfohlen. Bei messbarer Viruslast wird aber weiterhin zumindest bei direktem homo- oder heterosexuellem Geschlechtsverkehr eine PEP empfohlen. Bei Indexpersonen mit unbekanntem Serostatus wird der PEP-Einsatz sehr zurückhaltend bewertet (Benn 2011). Die deutschen PEP-Leitlinien werden derzeit überarbeitet. Es ist damit zu rechnen, dass die Empfehlungen ebenfalls angepasst werden.

Risiken einer PEP

Die Risiken einer PEP liegen in den potentiellen Nebenwirkungen: meist gastro-intestinaler Art, daneben Veränderungen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten. Möglich sind auch Veränderungen des Blutbildes sowie der Leber- oder Nierenwerte. Auch Dyslipidämien und Insulin-Resistenz wurden bei PI-Kurzeinsatz beschrieben (Parkin 2000). Ob eine zeitlich begrenzte ART-Einnahme Spätfolgen hat, ist unbe-

kannt. Besondere Vorsicht ist bei Schwangeren geboten, da bei keinem antiretroviralen Medikament eine Teratogenität sicher ausgeschlossen werden kann.

Sofortmaßnahmen

Nach einer Stich- oder Schnittverletzung mit HIV-kontaminierten Nadeln oder Instrumenten sollte der Blutfluss erhöht werden und zwar durch Druck auf das umliegende Gewebe, Ausstreichen der proximalen Blutgefäße zur Wunde hin und ggf. durch Wundspreizung. Quetschungen sollten vermieden werden. Weiter sollte die Wunde mit alkoholischem, viruzidem Antiseptikum (z. B. Freka®-Derm) mindestens 10 Minuten lang gespült werden.

Bei einer Kontamination geschädigter oder entzündlich veränderter Haut gilt eine Entfernung des infektiösen Materials und die anschließende großflächige Desinfektion mit einem Hautantiseptikum (z.B. Sterilium®) als ausreichend. Bei einer Kontamination des Auges wird eine sofortige Spülung mit Leitungswasser, Ringer- oder NaCl-Lösung empfohlen. Die Mundhöhle sollte bei Kontakt mit potentiell infektiösem Material mehrmals mit Wasser ca. 15 Sekunden gespült werden (Tabelle 4).

Kommt es bei sexuellem Kontakt zu Exposition mit infektiösem Material mit der Anal- oder Genitalschleimhaut, sollte der Penis mit Seife unter fließendem Wasser abgewaschen werden. Auch sollte man versuchen, Wasser zu lassen, um virushaltiges Material aus der Harnröhre zu spülen. Eine Spülung von Scheide oder Darm wird aufgrund des zusätzlichen Verletzungsrisikos nicht empfohlen.

Nach den Sofortmaßnahmen sollte man sich so schnell wie möglich mit einem Arzt, idealerweise mit einem HIV-Zentrum oder -Praxis in Verbindung setzen. Hier kann dann über die Einleitung einer medikamentösen PEP entschieden werden.

Tabelle 4: Sofortmaßnahmen nach HIV-Exposition (Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2008)

Stich- oder Schnittverletzung	Kontamination von geschädigter Haut, Auge oder Mundhöhle
Blutfluss fördern durch Druck auf umliegendes Gewebe (≥ 1 min)	Intensive Spülung mit nächstmöglich Erreichbarem: Antiseptikum (Haut) oder Wasser (Auge, Mundhöhle)
Intensive antiseptische Spülung bzw. Anlegen eines antiseptischen Wirkstoffdepots	

Wichtig ist eine Dokumentation des Expositionsherganges, da daraus später eventuell Ansprüche abgeleitet werden können. Bei beruflichen Expositionen ist zwar ein Durchgangsarzt zuständig, aber aus rechtlichen Erwägungen sollte auch der die PEP einleitende Arzt Aufzeichnungen machen und die Aufklärung insbesondere auch über die Risiken dokumentieren.

Einleitung einer PEP

Der wichtigste Faktor zur Verhinderung einer Transmission von HIV ist die Zeit: Die besten Erfolgsaussichten bestehen innerhalb der ersten 24 Stunden. Liegt die Exposition länger als 72 Stunden zurück, ist eine PEP wahrscheinlich nicht mehr sinnvoll. Es gilt also, die PEP so schnell wie möglich zu beginnen – als optimal gelten die ersten beiden Stunden nach Exposition. Falls in diesem zeitlichen Rahmen kein HIV-Experte erreichbar ist, sollte man die Indikation großzügig stellen. Absetzen kann man die Medikation immer noch!

In den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen wird eine vierwöchige Kombinationstherapie aus zwei NRTIs und einem PI favorisiert. NNRTIs, vor allem Nevirapin,

sollten wegen der (geringen) Gefahr schwerer Nebenwirkungen (fulminantes Leberversagen) nicht als PEP verwendet werden (CDC 2001). Für Efavirenz sind solche Nebenwirkungen bisher nicht beschrieben worden, allerdings sind hier die oft erheblichen ZNS-Nebenwirkungen zu bedenken. Zudem ist Efavirenz in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Schwangeren sollte die PEP aufgrund der geringen Kenntnisse zur Teratogenität ohnehin zurückhaltend eingesetzt werden. In jedem Fall ist ein erfahrener Arzt zu konsultieren.

Bei den NRTIs empfehlen die aktuellen Leitlinien die Kombination von Tenofovir und FTC. Dies wird damit begründet, dass bei der intrazellulären Aktivierung von Tenofovir ein Phosphoryllierungsschritt weniger nötig ist als bei den übrigen NRTIs – die Wirkung könnte schneller eintreten. Einer neueren Untersuchung zufolge war überdies die Abbruchrate Tenofovir-haltiger PEP geringer als unter AZT, und zwar aufgrund weniger Übelkeit und Erbrechen (Mayer 2008).

Tabelle 5: Empfohlene antiretrovirale Kombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe*

NRTIs		PI/NNRTIs
TDF + FTC als Truvada® (1 x 300/200 mg) oder	plus entweder	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) oder alternativer PI (Nelfinavir, Indinavir**, Saquinavir**, Fosamprenavir**)
AZT + 3TC als Combivir® (2 x 300/150 mg)		Efavirenz (Sustiva®)

* Deutsch-Österr. Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion, 2008.

** nur geboostert mit 2 x 100 mg Ritonavir.

Bemerkung: Nach Ansicht der Redaktion ist Efavirenz wg. häufiger ZNS-Störungen nicht zu empfehlen. Dagegen kann Darunavir als PI ebenfalls verwendet werden, obwohl er in der Leitlinien von 2008 noch nicht auftaucht.

Sofern bekannt, sollten Resistenzen der Indexperson bei der Substanzauswahl berücksichtigt werden; üblicherweise wird aber eines der Standardregime gewählt (Tabelle 5). In wie weit sich die neueren Substanzen, insbesondere Raltegravir und Maraviroc für eine PEP eignen, ist noch nicht sicher. Aufgrund des Wirkmechanismus, der vor der Virusintegration in die menschliche DNA eingreift, erscheinen diese Medikamente viel versprechend. Die Erfahrungen sind jedoch begrenzt.

Neben dem Risiko einer HIV-Infektion besteht bei Risikokontakten auch die Gefahr weiterer Erkrankungen wie Hepatitis B und C. Gegebenenfalls sollten HBV-Exponierte aktiv und passiv immunisiert werden, wenn der Impfschutz nicht ausreicht. Nach sexuellen Kontakten sollten auch andere STDs erwogen werden. Kontrollen zu Lues oder Gonorrhoe sind 2 und 4 Wochen nach Exposition sinnvoll.

Vorgehen im Verlauf einer PEP

Wurde eine PEP begonnen, sollte der Patient nicht mit seinem Schicksal allein gelassen werden. Die drohende HIV-Infektion schwebt oft wie ein Damoklesschwert über den Betroffenen. Es ist wichtig, dass die Situation nicht dramatisiert und das meist niedrige Risiko, vor allem bei konsequenter PEP, realistisch dargestellt wird.

Nebenwirkungen betreffen meist den Gastrointestinaltrakt. Veränderungen im Blutbild oder bei Leber- und Nierenwerten sind eher selten. Dennoch sollte eine Kontrolle der Laborwerte nach 14 Tagen und bei Abschluss der PEP erfolgen. In verschiedenen Studien betrug die Abbruchrate trotz engen Monitorings zwischen 15 und 30 % (Lancombe 2006, Sonder 2005+2007).

Nach komplett beendeter oder abgebrochener PEP sollten nach etwa 6 Wochen und nach 3 Monaten HIV-Antikörpertests gemacht werden. Eine HIV-PCR, die auch bei

noch nicht erfolgter Serokonversion einen Hinweis auf eine Frühinfektion geben kann, wäre frühestens etwa 2 Wochen nach Beendigung einer PEP bei begründetem Verdacht auf eine primäre HIV-Infektion sinnvoll. In jedem Fall sollte bis zum Ausschluss einer HIV-Infektion nur Safer Sex praktiziert werden.

Literatur

- Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in post-exposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 395-401.
- Benn P, Fisher M, Kulasegaram R. UK guidelines for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS* 2011; 22: 695-708
- CDC. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989; 38: 3-37.
- CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001; 49: 1153-6.
- CDC. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005; 54: 1-24.
- Cordes C, Moll A, Kuecherer C, Marcus U. HIV transmission despite HIV post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure. *AIDS* 2004;18:582-4.
- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-4.
- Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Aktualisierung Jan. 2008 <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- Fisher M, Benn P, Evans B, et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 81-92. http://www.bashh.org/guidelines/2006/pepse_0206.pdf
- Gounden YP, Moodley J. Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69: 265-70.
- Lacombe K, Daguanel-Nguyen A, Lebeau V, Fonquernie L, Girard PM, Meyohas MC. Determinants of adherence to non-occupational post HIV exposure prophylaxis. *AIDS* 2006; 20:291-4.
- Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 602-5.
- Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993; 168: 825-35.
- Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational post-exposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J AIDS* 2008, 47:494-9.
- Merchant RC, Mayer KH. Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005; 293: 2407-9.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15: F11-F18.
- Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (HIV type 2). *J Virol* 2000; 74: 9771-5.
- Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000; 355: 722-3.
- Puro V. Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis Suppl* 2003; 35 Suppl 106: 93-8.
- Puro V, Cicalini S, De Carli G, et al. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Euro Surveill* 2004; 9. <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp>
- Sonder GJ, Regez RM, Brinkman K, et al. Prophylaxis and follow-up after possible exposure to HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus outside hospital: evaluation of policy 2000-3. *BMJ* 2005; 330:825-9.
- Sonder GJ, van den Hoek A, Regez RM, et al. Trends in HIV postexposure prophylaxis prescription and compliance after sexual exposure in Amsterdam, 2000-2004. *Sex Transm Dis* 2007; 34:288-93.
- Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-25.
- Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med* 1993; 118: 913-9.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008, 89:165-169
- Weinberg GA, Luque AE, Brown ST, Members of the steering committee, New York State Department of Health AIDS Institute. Nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005; 294: 1615; author reply 1615-6

TEIL 7

Medikamente

40. Antiretrovirale und wichtige Medikamente

CHRISTIAN HOFFMANN

3TC (Lamivudin)

Hersteller sämtlicher Präparate: ViiV Healthcare (Glaxo Smith Kline).

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie für unbehandelte oder vorbehandelte HIV-Patienten. Die bei HBV zugelassene niedrigere Dosierung in Zeffix® ist bei HIV zu vermeiden. 3TC ist Bestandteil folgender Präparate:

- Epivir®-Filmtabletten: 150 mg 3TC (N3:60) oder 300 mg 3TC (N2:30).
- Epivir®-Lösung: 10 mg 3TC pro ml (N1:240 ml).
- Combivir®-Filmtabletten: 150 mg 3TC + 300 mg AZT.
- Trizivir®-Filmtabletten: 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir.
- Kivexa®-Filmtabletten (USA: Epzicom®): 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir.
- Zeffix®-Filmtabletten: 100 mg 3TC. Nur für HBV, **nicht bei HIV!!**
- Zeffix®-Lösung: 5 mg pro ml (N1:240 ml). Nur für HBV, **nicht bei HIV!!**

Dosierung: Täglich 1 x 300 mg oder 2 x 150 mg. Kinder erhalten 4 mg/kg, maximal 2 x 150 mg. Wichtig ist die Dosisreduktion bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance: Unterhalb 30 ml/min nur die Lösung verwenden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Erste Dosis	Erhaltungsdosis
> 50, 30–49	150 mg (15 ml)	1 x 150 mg (15 ml)
15–29	150 mg (15 ml)	1 x 100 mg (10 ml)
5–14	150 mg (15 ml)	1 x 50 mg (5 ml)
<5	50 mg (5 ml)	1 x 25 mg (2,5 ml)

Nebenwirkungen: Bei der Einzelsubstanz selten. Beschwerden wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit oder Muskelschmerzen sind meist auf AZT und Abacavir zurückzuführen. Selten Polyneuropathien, sehr selten Pankreatitiden und Laktatazidosen, Anämien.

Hinweise, Bewertung: Gut verträglich und 15 Jahre nach der Zulassung noch immer viel verschriebener NRTI (Cytidin-Analogen). In diversen Kombinationspräparaten und Dosierungen erhältlich. Rasche Resistenzentwicklung. Eine Punktmutation (M184V) genügt, die allerdings die Empfindlichkeit AZT-resistenter Viren erhöht und die virale Fitness reduziert. Wirkt auch gegen HBV (Cave: Auch rasche Resistenzentwicklung, zudem Gefahr des HBV-Rebounds beim Absetzen).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 70

Abacavir

Hersteller sämtlicher Präparate: ViiV Healthcare (früher Glaxo Smith Kline).

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombination sowohl unbehandelte als auch vorbehandelte HIV-Patienten. Abacavir ist Bestandteil folgender Präparate:

- Ziagen®-Filmtabletten: 300 mg Abacavir (N3:60).
- Ziagen®-Lösung: 20 mg Abacavir pro ml (N1:240 ml).
- Kivexa®-Filmtabletten: 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC.
- Trizivir®-Filmtabletten: 300 mg Abacavir + 150 mg 3TC + 300 mg AZT.

Dosierung: Täglich 2 x 300 mg oder 1 x 600 mg, mit oder ohne Nahrung. Obwohl Abacavir überwiegend hepatisch metabolisiert wird, sollte es bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml) vermieden werden.

Nebenwirkungen: In 2–8 % Hypersensitivitätsreaktionen (HSR), meist in den ersten sechs Wochen. Juckreiz und Hautausschlag sind häufig, können aber fehlen. Die HSR kann sich nur durch Fieber und langsam progredientes Krankheitsgefühl bemerkbar machen. Auch gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit sind möglich. Selten sind erhöhte Transaminasen, Schwindel, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten. Ein leicht erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte unter Abacavir wird kontrovers diskutiert, der Mechanismus ist ungeklärt.

Hinweise: Ein vorheriger HLA-B*5701 Test ist obligat; ein negatives Ergebnis reduziert das HSR-Risiko deutlich, aber nicht vollständig. Abacavir ist kontraindiziert nach Therapieunterbrechung, wenn eine HSR retrospektiv nicht ausgeschlossen werden kann. Die HSR bei Reexposition ist potentiell lebensbedrohlich!

Bewertung: NRTI bzw. Guanosin-Analogon mit guter ZNS-Penetration, das meist in Fixkombinationen verwendet wird. Mit 3TC einer der wichtigsten Backbone. Wesentliches Problem ist die HSR (s. o.). Sonst ist Abacavir allgemein gut verträglich und wenig mitochondrial toxisch.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 67

Aciclovir

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie z. B. Aciclobeta®, Aciclostad®, Aciclovir®, Zovirax®.

Zulassung und Indikation: Herpes Zoster. Zusätzlich zur Vorbeugung schwerer Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten erwachsenen Patienten.

Dosierung: Bei monosegmentalem Herpes zoster eine Woche lang täglich 5 x 800 mg oral. Bei multisegmentalem oder kompliziertem Herpes zoster besser 3 x 10 mg/kg i.v. Bei Niereninsuffizienz niedriger dosieren: bei einer Kreatinin-Clearance von 25–10 ml/min 3 x 800 mg, bei < 10 ml/min 2 x 800 mg.

Bei genitaler HSV-Infektion: Täglich 5 x 400 mg. In schweren Fällen (ulzerierender Genitalherpes) intravenöse Behandlung mit täglich 3 x 5–10 mg/kg i.v. Bei HSV-Enzephalitis oder HSV-Ösophagitis 3 x 10 mg/kg i.v.

Nebenwirkungen: Selten. Kopfschmerzen, Übelkeit, Kreatinin-Erhöhungen kommen vor. Bei intravenöser Gabe Phlebitis.

Hinweise, Bewertung: Bewährtes, gut verträgliches HZV/HSV-Medikament. Generika sind billiger als das Erstpräparat Zovirax®. Therapiebeginn bei HSV möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome, bei VZV innerhalb der ersten 4 Tage. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten. Neuere Berichten weisen auf eine moderate antiretrovirale Wirkung der Substanz hin – die Weiterentwicklung von Aciclovir-Derivaten scheint wahrscheinlich.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 380

Agenerase® siehe Amprenavir (vom Markt genommen)

Ambisome® und **Ampho-Moronal®** siehe Amphotericin B

Amphotericin B

Hersteller: Bristol-Myers Squibb (Amphotericin B®), Gilead Sciences (Ambisome®), Dermapharm (Ampho-Moronal®).

Zulassung und Indikation: Unterschiedlich für die Präparate. Amphotericin B bei Organmykosen und generalisierten Mykosen, vor allem Candidosen, Aspergillose, Kryptokokkose, Histoplasmose. AmBisome® (mehr als doppelt so teuer) ist bei Mykosen nur zugelassen, wenn konventionelles Amphotericin B aufgrund Nierenschädigung oder Unverträglichkeit kontraindiziert ist, die Zulassung gilt auch für viszerale Leishmaniosen. Suspension und Tabletten sind nur zur Keimreduktion bei oralem Mundsoor zugelassen. Amphotericin ist Bestandteil folgender Präparate:

- Amphotericin B® Durchstechflaschen mit 50 mg Pulver.
- AmBisome® Durchstechflaschen mit 50 mg Trockensubstanz.
- Ampho-Moronal® Suspension mit 100 mg/ml (N1:30 mg; N2:50 ml).
- Ampho-Moronal® Lutschtabletten zu 10 mg (N1:20, N2:50, N3:100).

Dosierung (pro Tag): Bei Amphotericin B® immer erst Testdosis (siehe unten). Bei Aspergillose 1,0–1,5 mg/kg, bei den übrigen Mykosen reichen meist 0,5–1 mg/kg. Unter keinen Umständen mehr als 1,5 mg/kg, bei Überdosierung kann es zu fatalen Atem- und Herzstillständen kommen! Bei AmBisome® anfänglich Tagesdosis von 1 mg/kg, die schrittweise bis auf 3 mg/kg gesteigert werden kann.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Hypokaliämie! Gastrointestinale Beschwerden. Häufig Fieber, Schüttelfrost, Kreislaufprobleme 10–20 min nach Infusionsbeginn. Thrombophlebitis (nicht-liposomales Amphotericin B nur über zentralen Venenzugang!). Nebenwirkungen bei Ambisome® deutlich geringer ausgeprägt.

Hinweise: Täglich Elektrolyte (wegen Hypokaliämie und meist notwendiger Substitution immer ZVK! Natrium hochnormal halten), Kreatinin, Harnstoff, GPT, Blutbild. Nicht mit nephrotoxischen Substanzen kombinieren. Stets Vorwässerung mit 1000 ml NaCl 0,9 %, bei Erstgabe immer Testdosis 5 mg in 250 ml Glukose 5 % über 30–60 min infundieren, dabei in der ersten Stunde Blutdruck, Puls messen. Nach tolerierter Testdosis am gleichen Tag die Hälfte der geplanten Dosis geben.

Bei Fieber/Schüttelfrost (kann eindrucksvoll sein!): Pethidin (z. B. Dolantin®) eine halbe Ampulle i.v. (50 mg) plus 1 Ampulle Clemastin (z. B. Tavegil®), ggf. nach 30 min wiederholen, nur bei Persistenz zusätzlich Steroide (Prednisolon 1 mg/kg). Bei schweren Nebenwirkungen auf Ambisome® umsteigen, das wahrscheinlich nicht effektiver (Fieberfreiheit, Überleben) als Amphotericin B, aber besser verträglich und weniger nephrotoxisch ist (keine Testdosis, keine Vorwässerung, kein ZVK erforderlich). Amphotericin-Infusionen niemals mischen, immer abdunkeln. Langsam infundieren! Je langsamer (> 3 Std.), desto besser wird es vertragen! Als Lösung immer Glukose 5 %!

Amprenavir (Agenerase®) 2008 eingestellt, durch Fosamprenavir ersetzt

Atazanavir

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Zulassung und Indikation: Bei HIV-infizierten Erwachsenen als Teil einer Kombination, und zwar sowohl vorbehandelte als auch (seit 2008) unbehandelte HIV-Patienten. Atazanavir ist Bestandteil folgender Präparate:

- Reyataz® Hartkapseln mit 150 mg (N1:60), 200 mg (N1:60), 300 mg (N1:30, auch als 3-Monatspackung mit N1:90).

Dosierung: Täglich 1 x 300 mg kombiniert mit 100 mg Ritonavir, zusammen mit einer Mahlzeit. Bei Ritonavir-Unverträglichkeit evtl. auch ungeboostert 1 x 400 mg (keine offizielle Zulassung! Dann Tenofovir vermeiden!). Bei Kombination mit Efavirenz und wohl auch Nevirapin sollte die Atazanavir-Dosis auch bei Ritonavir-Boosterung auf 400 mg erhöht werden.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Bilirubinerhöhung (bis 50 %!), auch mit Ikterus, seltener Transaminasenanstieg. Relativ selten Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Abdominalschmerzen. Im Gegensatz zu anderen PIs wohl weniger Dyslipidämien. Effekt auf Lipodystrophie unklar.

Hinweise: Die Kapseln sollten unzerkaut zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Kombination mit Indinavir vermeiden. Vorsicht bei Leberzirrhose (Child B, C). Cave Protonenpumpenhemmer, Antazida (siehe Interaktionen)!

Kontraindiziert sind Kombinationen mit Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Simvastatin, Lovastatin, Ergotamin, Kalziumantagonisten. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei Amiodaron, Lidocain (systemische Gabe), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin (Spiegelbestimmung!). Clarithromycin: Keine Kombination mit geboostertem Atazanavir.

Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin (reduziert Plasmaspiegel von Atazanavir um 90 %). Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg/Tag nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche).

Bewertung: PI mit vergleichsweise günstigem Lipidprofil, der einmal täglich gegeben werden kann. Sollte mit Ritonavir geboostert werden. Wichtigste Nebenwirkung sind Bilirubin-Erhöhungen, die sich nicht selten als Ikterus manifestieren. Einige relevante Interaktionen, vor allem mit Protonenpumpenhemmern und Antazida, aber auch mit Tenofovir, Efavirenz, Nevirapin und DDI.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 88, 185

Atovaquon

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Akutbehandlung milder bis mäßig schwerer PCP-Fälle bei Unverträglichkeit für Cotrimoxazol. In Kombination mit Proguanil auch zur Behandlung und Prophylaxe der Malaria. Off Label, aber auch geeignet: PCP-Prophylaxe (als Reserve), Akutbehandlung einer zerebralen Toxoplasmose. Atovaquone ist Bestandteil folgender Präparate:

- Wellvone® Suspension mit 750 mg Atovaquon/5 ml (N2:210 ml).
- Malarone® Filmtabletten mit 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil.

Dosierung: Als PCP-(oder Toxo)-Therapie täglich 2 x 750–1500 mg (2 x 1–2 Messlöffel zu 5 ml) über 21 Tage. Zur Prophylaxe täglich 2 x 750 mg (2 x 1 Messlöffel zu 5 ml) oder täglich 1 x 1500 mg. Zur Malaria-Therapie siehe FS.

Nebenwirkungen: Häufig gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (oft aber milde), Hautexantheme in etwa 20 %. Seltener Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit. Erhöhte Leberenzyme, Amylase. Anämie, Leukopenie (selten).

Hinweise: Zu fettreicher Mahlzeit einnehmen, da so die Resorption verbessert wird. Rifampicin, eventuell auch Rifabutin reduzieren die Plasmaspiegel von Atovaquon um etwa 50 %. Durch Fluconazol werden die Spiegel wahrscheinlich erhöht.

Bewertung: Wird heute nur noch selten angewendet. Atovaquon ist erheblich teurer als andere Medikamente zur PCP-Prophylaxe (Kosten von ca. 1.000 Euro/Monat, gute Begründung notwendig)!!

Atripla®

Hersteller: Koproduktion von Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb und MSD.

Zulassung und Indikation: Erwachsene HIV-Patienten, die unter der derzeitigen ART seit mehr als 3 Monaten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml haben und bei denen weder ein früheres virologisches Versagen noch Resistenzen vorliegen. Es muss außerdem laut Fachinfo „bekannt sein, dass...keine Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen...führen“ (also Resistenztest erforderlich).

- Atripla® Filmtabletten mit 600 mg Efavirenz, 200 mg FTC, 245 mg Tenofovir.

Dosierung: Eine Tablette täglich abends, unzerkaut, auf nüchternen Magen.

Hinweise, Bewertung: Die erste komplette ART in einer einzigen Tablette pro Tag; somit eine erfreuliche Vereinfachung, für die allerdings, ob sie nun wirklich sinnvoll ist oder nicht, die o.g. Indikations-Beschränkung gilt. Zu Nebenwirkungen siehe unbedingt die Abschnitte zu Tenofovir (cave Niere!), Efavirenz und Emtricitabin (FTC). Im Dezember 2010 wurde die Packungsbeilage geändert, wonach Atripla® bei älteren Patienten „mit Vorsicht“ angewandt werden sollte. Bei „mittelschwerer“ Leberfunktionsstörung ebenfalls nicht empfohlen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 183

Azithromycin

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie z. B. Azithromycin®, Zithromax®, Ultrleon®.

Zulassung und Indikation: Behandlung und Prophylaxe der MAC-Infektion. Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Otitis media. Unkomplizierte Gonorrhoe, unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis, Ulcus molle. Azithromycin ist Bestandteil folgender Präparate (Auswahl):

- Ultrleon® Filmtabletten mit 600 mg (N1:8; N2:24).
- Zithromax® Filmtabletten mit 250 mg (N1:6) und 500 mg (N1:3).
- Zithromax® Trockensaft mit 200 mg pro 5 ml (N1:15 ml; N2:30 ml).

Dosierung: Primär-Prophylaxe der MAC-Infektion: Wöchentlich 1200 mg (1 x 2 Tabletten Ultrleon® 600 mg pro Woche). MAC-Therapie: Täglich 1 x 1 Tablette Ultrleon® 600 mg, nur in Kombination mit Ethambutol und Rifabutin.

Atemwegsinfektionen: Gesamtdosis 1500 mg, verteilt auf 3 Tage (je 1 x 500 mg)

Unkomplizierte Gonorrhoe, Ulcus molle oder unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis: 1000 mg Azithromycin Einzeldosis.

Nebenwirkungen: Gastrointestinal mit Magenkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen! Selten Transaminasenanstiege, Cholestase. Reversible Ototoxizität in hohen Dosen. Selten Geschmacksirritation, Verfärbung der Zunge. Allergien!

Hinweise, Bewertung: Makrolid-Antibiotikum mit langer Halbwertszeit und guter Gewebepenetration. Bei vielen genitalen Infektionen reicht die Einmalgabe, bei Atemwegsinfektionen reichen 3–5 Tage. In der HIV-Medizin früher häufig bei MAC-Infektionen verwendet, dann auch als Dauertherapie.

AZT (Zidovudin)

Hersteller sämtlicher Präparate: ViiV Healthcare (früher GSK).

Zulassung und Indikation: Bei HIV-Infektion als Teil einer Kombinationstherapie sowohl un- oder vorbehandelten Patienten. AZT ist Bestandteil folgender Präparate:

- Retrovir®-Hartkapseln: 100 mg AZT (N3:100) und 250 mg AZT (N2:40).
- Retrovir®-Filmtabletten: 300 mg AZT (N3:60) .
- Retrovir®-Lösung: 100 mg AZT pro 10 ml (N1:200 ml).
- Retrovir®-Konzentrat: 10 mg AZT pro ml (5 Durchstechflaschen je 200 mg).
- Combivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT + 300 mg 3TC (N2:60).
- Trizivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT+150 mg 3TC+300 mg Abacavir (N3:60).

Dosierung: Täglich 2 x 250 mg. In Combivir® und Trizivir® täglich 2 x 300 mg.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min, Hämodialyse): täglich 300 mg. Leberinsuffizienz: Täglich 3 x 100 mg.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Kopf- und Muskelschmerzen und Schwindel. Makrozytäre Anämie (MCV fast immer erhöht), selten Neutropenie. Auch LDH-, CK-Anstiege, erhöhte Transaminasen. Selten Laktatazidose.

Hinweise: Keine Kombination mit D4T! Verstärkte Myelotoxizität bei gleichzeitiger Gabe anderer myelosuppressiver Medikamente, vor allem Ganciclovir, aber auch Cotrimoxazol, Dapson, Pyrimethamin, Interferon, Sulfadiazin, Amphotericin B, Ribavirin und diverser Chemotherapeutika.

Ribavirin antagonisiert die antivirale Aktivität von AZT in vitro. Die gleichzeitige Anwendung von AZT mit Ribavirin sollte deshalb möglichst vermieden werden.

Anfangs monatliche Kontrollen von Blutbild, Transaminasen, CK und Bilirubin. Die gastrointestinalen Beschwerden sind symptomatisch behandelbar und klingen meist nach einigen Wochen ab. Die Anämie kann sich erst nach Monaten ausbilden.

AZT sollte möglichst immer Bestandteil von Transmissionsprophylaxen sein!

Bewertung: Der erste NRTI (Thymidin-Analogon) und ältestes HIV-Medikament (Zulassung 1987). Noch immer Kombinationspartner einiger ART-Regime, allerdings aufgrund zahlreicher Toxizitäten (Myelotoxizität, mitochondriale Toxizität) nur noch selten eingesetzt. Wichtig noch immer in der Transmissionsprophylaxe. Umfassende Datenlage, gute Liquorgängigkeit. Eine Einmalgabe ist nicht möglich.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 68

Boceprevir

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, Genotyp 1. Nur in Kombination in einer Triple-Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (PEG+R) zu verwenden, üblicherweise nach einer vierwöchigen Lead-in-Phase mit PEG+R.

- Victrelis® Hartkapseln 200 mg (N3:336).

Dosierung: 3 x 800 mg (je 4 Kapseln alle 8 Stunden) zum Essen. Keine Dosisreduktion, auch nicht bei Niereninsuffizienz.

Nebenwirkungen: Geschmacksstörungen (spezifisch!, oft früh auftretend, reversibel – Patienten informieren!). Häufigster Abbruchgrund sind Anämien, die häufiger sind als unter PEG+R. Auch Nausea, Fatigue, Kopfschmerzen.

Hinweise: Nur bei HCV-Genotyp 1 einsetzen. Therapiedauer individualisiert über 24–44 Wochen, in Abhängigkeit von u.a. Ansprechen, vorheriger HCV-Therapie,

Zirrhosestatus. Stoppregel beachten: Eine HCV-RNA > 100 IU/ml zu Woche 12 (Woche 8 der Triple-Therapie) sagt ein Therapieversagen voraus (keine SVR).

Interaktionen mit ART: Bislang begrenzte Erfahrungen. Die gleichzeitige Gabe mit Lopinavir/r und Darunavir/r führte zu niedrigeren Spiegeln der HIV-PIs, Ritonavir und Boceprevir. Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir/r und Lopinavir/r wird nicht empfohlen! Bei Atazanavir wohl keine Beeinflussung der Boceprevir-Spiegel, aber Reduktion der ATV-Spiegel (Einzelfallentscheidung). Wohl keine Interaktionen mit Raltegravir, nur geringe mit Efavirenz.

Boceprevir ist ein starker CYP3A Inhibitor, zahlreiche weitere Interaktionen sind zu beachten. Nicht kombinieren u.a. mit Carbamazepin, Midazolam, Rifampicin, Atorvastatin, Simvastatin, PDE5-Inhibitoren, Amlodipin.

Bewertung: Im Juli 2011 der erste HCV-PI auf dem Markt. Bei HIV/HCV-Koinfektion begrenzte, aber viel versprechende Daten. Therapiedauer individualisiert. Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 545

Caelyx® siehe Doxorubicin, liposomal

Cidofovir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: CMV-Retinitis bei HIV-Patienten ohne renale Dysfunktion, auch bei Resistenzen oder Kontraindikationen gegen Ganciclovir bzw. Foscarnet. Als klinischer Heilversuch (Off Label) bei PML ohne sicheren Effekt.

- Vistide® Durchstechflaschen mit 375 mg in 5 ml (= 75 mg/ml, N1:1).

Dosierung: Wöchentlich 5 mg/kg i.v. als Induktion, ab Tag 21 Erhaltung mit 5 mg/kg i.v. alle zwei Wochen. Plan (Komedikation, Hydratation, s.u.) erforderlich!

Nebenwirkungen: Niereninsuffizienz! Einzelfälle von akutem Nierenversagen nach einer Gabe. Seltener auch Neutropenie, Dyspnoe, Alopezie, verminderter Augeninnendruck, Iritis, Uveitis.

Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit/Erbrechen sind eher durch Probenecid bedingt, sistieren meist innerhalb von 12 Stunden und werden durch Nahrungsaufnahme, Antipyretika, Antiemetika gelindert.

Hinweise: Vor jeder Gabe Nierenfunktion (Serumkreatinin, Elektrolyte, Proteinurie) kontrollieren. Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,3 mg/dl: Dosisreduktion auf 3 mg/kg. Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,5 mg/dl über den Vortherapiewert: Absetzen. Cidofovir ist kontraindiziert bei Serumkreatinin > 1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 55 ml/min oder Proteinurie > 100 mg/dl. Immer auf ausreichende Hydratation achten!

Bei normaler Nierenfunktion ist folgendes Schema empfehlenswert (Protokoll!):

Std -3	2 g Probenecid (4 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon plus 50 mg Prednisolon
Std -3 bis -1	1000–2000 ml NaCl 0,9 %
Std 0 bis + 2	Cidofovir in 500 ml NaCl 0,9 % über 1–2 Std. Parallel 1000 ml NaCl 0,9 %
Std +4	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon
Std +10	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon

Nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, intravenöses Pentamidin oder Vancomycin mindestens 7 Tage vorher absetzen.

Probenecid ist nötig, um die Nephrotoxizität zu reduzieren – cave Interaktionen mit Paracetamol, Aciclovir, ACE-Hemmern, ASS, Barbituraten, Benzodiazepinen, Bumetanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid, Theophyllin.

Bewertung: Reserve-Medikament bei CMV-Erkrankungen, aufgrund der Nephrotoxizität nur noch sehr selten verwendet. Der Effekt bei PML ist mehr als fraglich.

Clarithromycin

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie z. B. Clarithromycin-CT® Klacid®, Mavid®.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Behandlung der MAC-Infektion. Infektionen des Respirationstraktes, HNO-Bereiches und der Haut. Clarithromycin ist Bestandteil folgender Präparate (Auswahl):

- Mavid® Filmtabletten mit 500 mg (N2:50; N3:100).
- Klacid® Filmtabletten mit 250 mg (N1:10; N2:20).

Dosierung: Bei MAC täglich 2 x 500 mg, sowohl in Primär-Prophylaxe als auch Erhaltungstherapie. Ab Kreatinin-Clearance < 30 ml/min Dosisreduktion um 50 %. Bei Atemwegsinfektionen reichen 2 x 250 mg.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl, selten auch Tenesmen, Diarrhoen). Allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubin.

Hinweise: Zahlreiche Interaktionen. Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin, Carbamazepin, Cisaprid, Terfenadin, Pimozid und anderen Makroliden. Lopinavir und Ritonavir erhöhen die Clarithromycin-Spiegel. Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und AZT sollten die Medikamente im Abstand von mindestens 1 bis 2 Stunden eingenommen werden.

Bewertung: Makrolid-Antibiotikum mit kürzerer Halbwertszeit als Azithromycin. Die tägliche Dosis sollte 2 x 500 mg nicht überschreiten.

Clindamycin

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie z. B. Aclinda®, Clindabeta®, Clindamycin-ratiopharm®, Sobelin®.

Zulassung und Indikation: Bei HIV-Patienten vor allem bei zerebraler Toxoplasmose. Sonst auch bei schweren Infektionen durch Anaerobier, Staphylokokken (bei guter Penetration in Gewebe und Knochen auch in der Zahnmedizin).

Dosierung: Täglich 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg (immer plus Daraprim® und Leukovorin®). Als Erhaltungstherapie (oral) mit halber Dosis. Bei Niereninsuffizienz Reduzierung auf ein Viertel bis ein Drittel der Normaldosis.

Nebenwirkungen: Diarrhoe bei 10–30 % der Patienten. Allergien sind ebenfalls häufig und erfordern häufig ein Absetzen. Bei Clostridium difficile-Infektion pseudomembranöse Kolitis: Das Spektrum reicht von leichter bis zu schwerer, schleimig-blutiger Diarrhoe, Leukozytose, Fieber, schweren Bauchkrämpfen, die bei Fortschreiten Peritonitis, Schock und toxisches Megakolon hervorrufen können.

Hinweise: Clindamycin ist kontraindiziert bei entzündlichen Darmkrankheiten und bei Antibiotika-induzierter Kolitis. Vorsicht bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Asthma. Cave gleichzeitige Gabe von Antiperistaltika! Bei Diarrhoen unter Clindamycin: Absetzen und Metronidazol, evtl. auch Vancomycingabe.

Bewertung: Bei Toxoplasmose oft heute noch unverzichtbar, wegen der Gefahr Kolitis aber mit Vorsicht einzusetzen.

Combivir®

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: Bei HIV-Infektion als Teil einer Kombinationstherapie sowohl bei unbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten.

- Combivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT + 300 mg 3TC (N2:60).

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) oder auch Anämie sollten statt Combivir® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Bewertung: 1998 das erste Kombinationspräparat in der HIV-Medizin. Lange eines der meistverwendeten Präparate, inzwischen in die zweite Reihe gerutscht, gilt aber immer noch als Alternative. Zu Nebenwirkungen siehe vor allem unter AZT.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 73

Cotrimoxazol

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie zum Beispiel Cotrimratio-pharm®, Cotrimstada®, Eusaprim®.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis-Pneumonie. Prophylaxe und Therapiereserve bei der zerebralen Toxoplasmose. Auch bei anderen Infektionen, zum Beispiel bei Harnwegsinfekten.

- Cotrim 960® Tabl. mit 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol (N3:50).
- Cotrim forte® Tabl. mit 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol (N2:20).
- Cotrim 480® Tabl. mit 80/400 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol (N3:50).
- Eusaprim Saft® Erwachsene (= 16/80 mg/ml), Kinder (8/40 mg/ml) (N1:100 ml).
- Cotrim ratiopharm Ampullen® mit 80/400 mg (N2:5).

Dosierung: PCP-Prophylaxe: täglich 80/400 mg oder dreimal pro Woche 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol. PCP-Therapie: 5 mg/kg (bezogen auf Trimethoprim) oral oder i.v. alle 8 Stunden für 21 Tage, also meist 3 x 5 bis 6 Amp. à 80/400 mg. Toxoplasmose-Prophylaxe: täglich 160/800 mg. Bei Nierenfunktionseinschränkung: Halbierung der Dosis bei Kreatinin-Clearance von 15 bis 50 ml/min. Unter 15 ml/min ist Cotrimoxazol kontraindiziert.

Nebenwirkungen: Allergien. In hohen Dosen Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie!), Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Transaminasenerhöhungen. Bei leichten Allergien kann oft weiter behandelt werden.

Hinweise, Bewertung: Vorsicht bei Sulfonamid-Allergie! Mit dem Saft bzw. Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12,5, 25, 37,5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. Cotrimoxazol kann die Wirkung von Antikoagulantien und Phenytoin verstärken und die oraler Kontrazeptiva reduzieren.

Crixivan® siehe Indinavir

Cymeven® siehe Ganciclovir

D4T (Stavudin)

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Seit März 2011 Einsatz nur, „wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer... sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden“, Patienten sollten „wann immer möglich auf eine geeignete Therapiealternative umgestellt werden“.

- Zerit® Hartkapseln zu 20, 30 und 40 mg D4T (N3=56).
- Zerit® Pulver zu Bereitung einer oralen Lösung 1 mg D4T/ml (N1:200 mg).

Dosierung: Täglich 2 x 40 mg bei Körpergewicht > 60 kg (2 x 30 mg bei < 60 kg). Nüchtern oder mit einer leichten Mahlzeit. Bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Körpergewicht	Kreatinin-Clearance 26–50 ml/Min	Kreatinin-Clearance unter 26 ml/Min (inkl. Dialysepatienten)*
< 60 kg	2 x 15 mg täglich	1 x 15 mg täglich
> 60 kg	2 x 20 mg täglich	1 x 20 mg täglich

*Hämodialyse: D4T nach Dialyse und zur gleichen Zeit an den dialysefreien Tagen einnehmen

Nebenwirkungen: Mehr als andere NRTIs mitochondrial toxisch, Lipoatrophie. Periphere Neuropathien (PNP), vor allem in Kombination mit DDI (bis 24 %) und anderen neurotoxischen Medikamenten (Ethambutol, Cisplatin, INH, Vincristin etc.). Selten Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen. Steatosis hepatis, Pankreatitis. Selten, aber potentiell fatal: Laktatazidose (v.a. mit DDI, auch bei Schwangeren!).

Hinweise: Thymidin-Analogon, subjektiv anfangs gut verträglich und lange eine Alternative zu AZT. Aufgrund der mitochondrialen Toxizität (Lipoatrophie, Laktatazidosen, periphere Neuropathie) seit 2011 mit deutlicher Anwendungsbeschränkung (s.o.). Fast komplett vom Markt verschwunden.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 69

Dapson

Hersteller: Fatol.

Zulassung und Indikation: kaum noch verwendetes Reservemedikament zur Prophylaxe von PCP und Toxoplasmose. Sonstige (seltene) Anwendungsgebiete in Dermatologie (bullöses Pemphigoid), Rheumatologie und bei Lepra.

- Dapson-Fatol® Tabletten mit 50 mg (N2:25; N2:50; N3:100).

Dosierung: täglich 100 mg nach einer Mahlzeit. Alternative: 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Pyrimethamin 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Woche **plus** Folsäure 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Woche.

Nebenwirkungen: Allergien (Juckreiz, Hautausschlag), Fieber. Häufig auch hämolytische Anämie (LDH-Erhöhung fast obligat!), Hepatitis.

Hinweise, Bewertung: Dapson ist kontraindiziert bei schwerer Anämie und bei G6PD-Mangel. Keine gleichzeitige Gabe von DDI, Antazida und H2-Blockern (Abstand von mindestens zwei Stunden). Eine LDH unter Dapson ist diagnostisch nicht verwertbar. Rifabutin, Rifampicin senken die Dapson-Spiegel.

Daraprim® siehe Pyrimethamin

Darunavir

Hersteller: Tibotec (Janssen-Cilag).

Zulassung und Indikation: Unbehandelte und vorbehandelte HIV-Patienten.

- Prezista® Filmtabletten mit 400 und 600 mg (N1:120).
- Prezista® Filmtabletten mit 75 mg (N1:480) und 150 mg (N1:240) für Kinder.

Dosierung: In der Regel täglich 1 x 800 mg (je 2 Tbl. zu 400 mg) + 1 x 100 mg Ritonavir bei Patienten ohne Vorbehandlung (oder ohne Darunavir-Resistenzen mit einer Viruslast <100.000 Kopien/ml und mehr als 100 CD4-Zellen/ μ l). Sonst bzw. bei intensiver Vorbehandlung evtl. auch täglich 2 x 600 mg (je 1 Tbl. zu 600 mg) + 2 x 100 mg Ritonavir.

Seit 2009 auch für Jugendliche ab 6 Jahre/20 kg: Dosis nach Körpergewicht. 20–30 kg 375 mg/50 mg RTV BID, 30–40 kg 450/60 mg, > 40 kg 600 mg/100 mg BID.

Nebenwirkungen: Moderate gastrointestinale Beschwerden. Dyslipämie evtl. nicht so ausgeprägt wie bei anderen PIs, Daten zur Lipodystrophie fehlen. Hautausschlag (bis zu 7 %) in den ersten 2 Wochen, meist milde.

Hinweise: Darunavir sollte zu oder kurz nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Vorsicht bei Sulfonamidallergie.

Da Darunavir über das Cytochrom P450-System abgebaut wird, sind einige Interaktionen zu beachten. Lopinavir und Saquinavir senken die Plasmaspiegel von Darunavir, die Kombination sollte vermieden werden. Nicht kombiniert werden dürfen: Johanniskraut, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Ergotaminderivate, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin. Statt Pravastatin ist Atorvastatin in der niedrigsten Dosis (10 mg) zu verwenden.

Dosisanpassungen sind teilweise erforderlich bei Efavirenz (erniedrigte Darunavir- und erhöhte Efavirenz-Spiegel), Rifabutin (auf 150 mg alle zwei Tage reduzieren), Kalziumantagonisten (erhöhte Spiegel), Methadon (erniedrigt). Interaktionen mit empfängnisverhütenden Pillen. Maximaldosen von PDE5-Inhibitoren in Kombination mit Darunavir: 10 mg Cialis® in 72 Stunden; 2,5 mg Levitra® in 72 Stunden; 25 mg Viagra® in 48 Stunden. Für weitere Informationen (Azole, Cyclosporin, SSRIs u.a.) siehe Produktinfo.

Bewertung: Gut verträglicher und breit einsetzbarer PI mit beachtlicher Aktivität auch gegen PI-resistente Viren. Mit Ritonavir zu boostern. Verschiedene Dosierungen sowie Interaktionen sind zu beachten!

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 89, 185

Daunorubicin (liposomal)

Hersteller: Gilead Sciences, Fresenius.

Zulassung und Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom bei weniger als 200 CD4 Zellen/ μ l und ausgeprägtem mukokutanen oder viszeralem Befall.

- DaunoXome® Durchstechflaschen mit jeweils 50 mg (25 ml).

Dosierung: 40 mg/m² in 250 ml 5% Glucoselösung (keine anderen Lösungen!), intravenös über 30–60 min, wiederholt alle 2–3 Wochen.

Nebenwirkungen: Während der Infusion Rückenschmerz, Errötung (Flushing, bis zu 14 %), Dyspnoe, meist in den ersten Minuten, schnell rückläufig bei Infusionsstop. Fatigue, Kopfschmerzen, Myelosuppression, Kardiomyopathie. Paravasate!

Hinweise: Kontraindiziert bei schwerer Kardiomyopathie, Myelosuppression (Neutrophile $<1,000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $<50,000/\mu\text{l}$). Kardiologische Kontrollen (EKG, Echokardiographie, LVEF) vor und während der Therapie sind wichtig. Das Infusionslösungskonzentrat ist im Kühlschrank aufzubewahren, angebrochene Durchstechflaschen sind zu verwerfen. Umgangsregeln für Zytostatika beachten!

Bewertung: Im Vergleich zu pegyliertem liposomalen Doxorubicin wohl etwas niedrigere Remissionsraten. Angesichts der Lieferschwierigkeiten für Caelyx® (in 2011) ist DaunoXome® aber eine Alternative für die KS-Therapie.

DDC (Zalcitabin)

Der Vertrieb von DDC (HIVID®) wurde in 2006 eingestellt.

DDI (Didanosin)

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Videx® Hartkapseln zu 125, 200, 250 und 400 mg (N3=60).
- Videx® Pulver Flaschen mit 2 g.

Dosierung: Täglich 1 x 400 mg (Körpergewicht > 60 kg) bzw. 1 x 250 mg (Körpergewicht < 60 kg). DDI muss nüchtern, das heißt frühestens 2 Stunden nach oder spätestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Nebenwirkungen: Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen. DDI-spezifisch: Pankreatitis, auch bei längerer Gabe! Periphere Polyneuropathie. Selten Laktatazidose, vor allem bei Kombination mit D4T und Ribavirin.

Hinweise: Akute und chronische Pankreatitis sind Kontraindikationen, ebenso Therapie mit Ribavirin! Vorsicht bei D4T, Ethambutol, Cisplatin, Disulfiram, INH, Vincristin etc. (PNP).

Die Kombination mit Tenofovir ist möglichst zu vermeiden (C_{max} und AUC von DDI steigen um 28 % bzw. 44 % an), bei fehlenden Alternativen muss die DDI-Dosis auf 250 mg reduziert und Tenofovir zwei Stunden vor oder eine Stunde nach DDI eingenommen werden. Auch mit Indinavir, Dapson, Ketoconazol, Itraconazol, Tetracyklinen sollte ein zeitlicher Abstand von zwei Stunden eingehalten werden.

Anfangs monatlich Kontrollen von Amylase, Blutbild, Transaminasen, Bilirubin. Patienten über die Symptome einer Pankreatitis aufklären. DDI bei klinischem Verdacht absetzen, Reexposition vermeiden.

Bewertung: Einer der ersten NRTIs, der heute aufgrund der Nebenwirkungen (Pankreatitis!) und der mitochondrialen Toxizität kaum noch eingesetzt wird. Die Dosis ist an das Körpergewicht anzupassen, Kombinationen mit Tenofovir und D4T sollten vermieden werden.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 69

Diflucan® siehe Fluconazol

Delavirdin

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. In Europa nicht zugelassen.

- Rescriptor® Tabletten mit 100 mg und 200 mg.

Dosierung: Täglich 3 x 400 mg.

Nebenwirkungen: Exanthem, das meist in den ersten sechs Wochen auftritt. In leichten Fällen Antihistaminika, bei systemischen Symptomen (Fieber, Konjunktivitis, Muskelschmerzen) DLV absetzen. Übelkeit, Transaminasenerhöhungen.

Hinweise: Die Tabletten können in Wasser aufgelöst werden.

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit u.a. Rifabutin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Alprazolam, Astemizol, Phenobarbital, Cisaprid, Midazolam. Delavirdin interagiert durch eine Reduktion der CYP3A-Aktivität mit zahlreichen Medikamenten. Es erhöht die AUC von einigen PIs (Saquinavir, Nelfinavir), Sildenafil, Dapson, Clarithromycin, Quinidin und Warfarin. Delavirdinspiegel werden erniedrigt durch DDI, H₂-Blocker, Carbamazepin, Phenytoin und Antazida.

Bewertung: Wegen ungünstiger Einnahmemodalitäten, hoher Pillenzahl und Interaktionen kaum noch eingesetzter NNRTI, in Europa ohnehin nicht zugelassen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 80

Doxorubicin (liposomal)

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom mit <200 CD4-Zellen/ μ l und ausgedehnter mukokutaner oder viszeraler Beteiligung.

- Caelyx® Durchstechflaschen mit 10 ml (20 mg) und 25 ml (50 mg).

Dosierung: 20 mg/m² i.v. in 250 ml 5 % Glukose über 30 min, alle 2–3 Wochen.

Nebenwirkungen: Kardiomyopathie. Myelosuppression und Stomatitis (selten schwer), palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPED, Hand-Fuß-Syndrom, schmerzhafte Rötungen). Therapie: Kühlung der betroffenen Stellen. Cave Paravasate (nie s.c. oder i.m., niemals Bolusgabe!)

Hinweise, Bewertung: Kontraindiziert bei Kardiomyopathie, schwerer Knochenmarksdepression (Neutrophile < 1.000/ μ l, Thrombozyten < 50.000/ μ l). Kontraindiziert bei Kardiomyopathie, Vortherapie mit Anthrazyklindosen oberhalb der Kumulativdosis. EKG und Herzecho (linksventrikuläre Ejektionsfraktion?) vor und während Therapie, ab Kumulativdosis von 450 mg/m² vor jedem Zyklus.

PPED wird durch Schwitzen, Druck, Reibung gefördert – keine engen Handschuhe, Sonne, langes Duschen. Gekühlte Getränke sind günstig! Detaillierte Hinweise für Dosismodifikation bei PPED in der Fachinfo.

Die Substanz ist teuer (40 mg kosten laut Roter Liste zusammen rund 1.500 Euro). Lieferengpässe in 2011 sind laut Firma inzwischen behoben.

Edurant® siehe Rilpivirin

Efavirenz

Hersteller: BMS (Sustiva®); MSD (Stocrin®); Gilead/BMS/MSD (Atripla®).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Sustiva® Filmtabletten zu 600 mg (N2:30), in einigen Ländern auch Stocrin®.
- Sustiva® Hartkapseln zu 50 mg (N3:30), 100 mg (N:30), 200 mg (N3:90).
- Sustiva® Lösung zum Einnehmen (30 mg/ml, N1:180 ml = 5,4 g).
- Atripla® Filmtabletten: 600 mg Efavirenz plus 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir (N2:30, auch 3-Monatspackung mit 3 x 30 Filmtabletten).

Dosierung: täglich 600 mg kurz vor dem Schlafengehen, auf leeren Magen. Dosisanpassung bei Kindern/Jugendlichen unter 40 kg siehe Pädiatrie Kapitel.

Nebenwirkungen: ZNS-Symptome in den ersten Wochen häufig: Alpträume, Verwirrtheit, Schwindel, Benommenheit, Depression, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit, Depersonalisationsgefühle. Auch Exanthem (15 %) in den ersten Wochen, meist milde, meist Weiterbehandlung möglich. Erhöhung der Leber- und Gallenwerte (yGT). Dyslipidämie, gelegentlich schmerzhaftes Gynäkomastie.

Hinweise: Kontraindiziert in der Schwangerschaft. Vorsicht deshalb bei Frauen in gebärfähigem Alter, etwaigen Kinderwunsch ansprechen! Keine Einnahme zu fettreichen Mahlzeiten (evtl. höhere Absorption und Nebenwirkungen).

Kontraindiziert sind die gleichzeitige Gabe von Ergotaminen, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam. Keine Kombination mit der Pille.

Bei Kombination Dosiserhöhungen von Lopinavir/r (2 x 3 Tbl/Tag = TDM!), Atazanavir/r (400/100 mg), Rifabutin (450 mg), Methadon (20–30 %) und Maraviroc (2 x 600 mg, wenn kein geboosterter PI gegeben wird).

Bewertung: Viel verwendeter und gut wirksamer NNRTI, dessen wesentliches Problem die vielfältigen ZNS-Nebenwirkungen sind. Weitere Nachteile sind die für alle NNRTIs geltende Anfälligkeit für Kreuzresistenzen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 80, 183

Emtricitabin (FTC)

Hersteller: Gilead Sciences (Emtriva®, Truvada®, Eviplera®); Gilead Sciences + Bristol Myers Squibb + MSD (Atripla®).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Emtriva® Hartkapseln: 200 mg FTC (N2:30).
- Emtriva® Lösung: 10 mg FTC pro ml (N2:170 ml).
- Truvada® Filmtabletten: 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir (N2:30).
- Atripla® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir + 600 mg Efavirenz (N2:30).
- Eviplera® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir + 25 mg Rilpivirin.

Dosierung: täglich 1 x 200 mg (Lösung 240 mg = 24 ml empfohlen). Bei verminderter Kreatinin-Clearance lieber Einzelpräparat verwenden, Dosis wie folgt:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung
30–49	200 mg alle 2 Tage
15–29	200 mg alle 3 Tage
unter 14 oder Dialyse	200 mg alle 4 Tage

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Hautausschlag. Möglicherweise auch Hyperpigmentationen.

Hinweise, Bewertung: Gut verträgliches Cytidin-Analogon, das biochemisch und im Resistenzspektrum 3TC ähnelt, allerdings eine längere Halbwertszeit hat. Als Kombinationspartner in Truvada®, Atripla® und Eviplera® viel verwendet, das Einzelpräparat hat kaum eine Bedeutung. Bei HBV-Koinfektion Gefahr des Rebounds der Hepatitis nach Absetzen von FTC.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 70

Emtriva® siehe Emtricitabin

Enfuvirtide siehe T-20

Epivir® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Eremfat® siehe Rifampicin

Erypro® siehe Erythropoetin

Erythropoetin

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Anämie bei chronischem Nierenversagen, Reduktion des Transfusionsbedarfs von Tumor-Patienten, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion besteht. Asymptomatisch frühestens bei Hb unter 10–11 g/dl, falls der endogene Erythropoetin-Spiegel unter 500 mU/ml liegt).

- Erypro® Fertigspritzen (0,5 ml mit 1000 I.E. oder 2000 I.E., 0,3 ml mit 3000 I.E., 0,4 ml mit 4000 I.E.

Dosierung: Je nach Indikation 3 x 50–100 I.E./kg/Woche s.c. bis Hämatokrit von 30–35 %. Bei fehlendem Ansprechen Dosissteigerung, falls kein Ansprechen nach weiteren 6 Wochen: Absetzen. Bei Ansprechen reicht Erhaltungsdosis von 100–200 I.E./kg/Woche. Ab Hämatokrit > 40 % oder Hb > 13 g/dl: Absetzen.

Nebenwirkungen: Insbesondere anfangs grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwächegefühl, Benommenheit, Müdigkeit.

Hinweise: Erythropoetin ist kontraindiziert bei unkontrolliertem Bluthochdruck. Es ist teuer und sollte sehr sparsam eingesetzt werden. Vor Beginn der Behandlung sind andere Ursachen der Anämie auszuschließen. Hierzu zählen Vitamin-B12-Mangel, Folsäure-Mangel, Eisenmangel, okkulter Blutverlust, hämatologische Krankheiten wie Thalassämie und Myelodysplasien. Zudem AIDS-Erkrankungen mit Knochenmarkbeteiligung wie MAC-Infektion, Tuberkulose, CMV-Infektion, maligne Lymphome, Kaposi-Sarkom. Anfangs engmaschige Blutdruckkontrollen!

Kontraindiziert ist die subkutane Verabreichung von Erypro® bei chronisch-niereninsuffizienten Patienten wegen des Risikos einer Antikörper-vermittelten Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia). Erypro® bei 2–8° Celsius in der Originalverpackung lagern. Nicht einfrieren!

Wechselwirkungen: Erythropoetin kann die Wirkung gleichzeitig verabreichter Antihypertensiva vermindern. Bei gleichzeitiger antikonvulsiver Therapie ist eine Erhöhung der Krampfneigung möglich.

Ethambutol

Hersteller: u.a. Riemser, Fatol.

Zulassung und Indikation: Tuberkulose, MAC-Infektionen.

- EMB-Fatol® Tabletten mit 100 mg (N2:50; N3:100).
- EMB-Fatol® Filmtabletten mit 250 mg, 400 mg und 500 mg (N2:50; N3:100).
- EMB-Fatol® Injektionslösung mit 1 g in 10 ml (N2:10).
- Myambutol® Filmtabletten mit 400 mg (N2:50; N3:100).
- Myambutol® Injektionslg. mit 400 mg/4 ml (N2:10) und 1000 mg/10 ml (N2:5)

Dosierung: Täglich 15 bis 25 mg/kg (maximal 2 g), meist täglich 1 x 3 Tabletten zu 400 mg. Ethambutol sollte nur in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Dosisreduktion bei Nierenfunktionseinschränkung:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
über 75 ml/min	25 mg/kg
40–75 ml/min	15 mg/kg
30–40 ml/min	15 mg/kg jeden zweiten Tag
<30 ml/min	Serumspiegelbestimmung erforderlich*

Die Serumspiegel sollten nach 2–4 Stunden im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen 2–5 µg/ml liegen

Nebenwirkungen: Ethambutol kann eine Optikusneuritis mit Visusstörungen (Abnahme der Sehkraft, Gesichtsfeldeinschränkungen und Ausfall des Farbsinnes im Rot-Grün-Bereich) verursachen. Sie ist reversibel, wenn Ethambutol sofort abgesetzt wird. Weitere Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel. Pruritus, Gelenkschmerzen, erhöhte Serum-Harnsäurespiegel (akute Gichtanfälle möglich!), abnorme Leberfunktionstests.

Hinweise: Ethambutol ist kontraindiziert bei vorbestehender Schädigung des Nervus opticus. Augenärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn und danach in 4-wöchigen Abständen (Farbsehen, Gesichtsfeld, Sehschärfe). Bei Auftreten medikamentös bedingter Sehstörungen ist das Präparat sofort abzusetzen, um eine Optikusatrophie zu vermeiden.

Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung daher auf die Möglichkeit des Auftretens von Sehstörungen hinzuweisen und aufzufordern, diese sofort dem behandelnden Arzt zu melden.

Aluminiumhydroxyd reduziert die Absorption von Ethambutol; daher sollte letzteres mindestens 1 Stunde vor einem Antazidum eingenommen werden.

Leberwerte, Harnsäure monatlich kontrollieren.

Etravirin

Hersteller: Tibotec (Janssen-Cilag).

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte erwachsene Patienten. Nur in ART-Kombinationen, die einen geboosterten PI enthalten.

- Intelence® Tabletten zu 200 mg (N2:60), auch noch zu 100 mg (N3:120).

Dosierung: 2 x 200 mg (2 x 1 Pille) nach einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: Meist milder Hautausschlag („Rash“) in der zweiten Woche, selten Übelkeit. Bei einem milden Exanthem kann meist weiterbehandelt werden. Einzelfälle von Toxischer Epidermaler Nekrolyse und DRESS-Syndrom. Bei schwerem Exanthem sofort absetzen.

Hinweise: Die Tabletten sind in Wasser auflösbar.

Etravirin ist ein Substrat des CYP P450-Enzymsystems, gleichzeitig aber auch ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor von CYP2C9 – somit sind zahlreiche Interaktionen zu erwarten. So verringert Etravirin die Serumkonzentrationen von Atazanavir, Maraviroc und Raltegravir und erhöht die von Fosamprenavir. Andererseits werden die Etravirin-Spiegel deutlich verringert durch Tipranavir, Efavirenz und Nevirapin, nur mäßig hingegen durch Darunavir, Saquinavir und Tenofovir. Lopinavir und Delavirdin erhöhen die Etravirin-Spiegel.

Fazit: Etravirin sollte nicht mit den folgenden Medikamenten eingesetzt werden: Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir, ungeboosterten PIs oder anderen NNRTIs. Vermeiden auch Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut. Weitere Einzelheiten in der Fachinformation.

Bewertung: Etravirin ist der erste Zweitgenerations-NNRTI, der 2008 für vorbehandelte Patienten zugelassen wurde. Er ist gut verträglich und wirksam gegen NNRTI-resistente HIV-Stämme mit klassischen NNRTI-Mutationen wie K103N. Sollte immer mit geboostertem PI (Darunavir!) kombiniert werden.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 81

Eviplera® (USA: Complera®)

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Bislang unbehandelte HIV-Patienten mit weniger als 100.000 Kopien/ml.

• Eviplera® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir + 25 mg Rilpivirin (N2:30).

Dosierung: täglich 1 x 1 Tablette. Muss unbedingt zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht verwenden.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (siehe Rilpivirin). Gelegentlich Übelkeit. Besser verträglich (weniger ZNS-Störungen) als Efavirenz. Zu möglichen Nierenfunktionsstörungen siehe Tenofovir.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, verschiedenen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin-Spiegel sinken). H2-Antagonisten sollten im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach Eviplera eingenommen werden. Für vorbehandelte Patienten derzeit noch nicht zugelassen.

Bewertung: Mit der Zulassung im November 2011 das zweite STR (single tablet regimen) auf dem Markt, das erste für therapienaive Patienten. Bei hoher Viruslast vermehrte Resistenzbildung, daher hier nicht angezeigt. Niedrige Dosis, deshalb ausreichende Resorption wichtig (Mahlzeit! Keine PPIs!).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 82, 183

Filgrastim siehe G-CSF

Fortovase® siehe Saquinavir

Fosamprenavir

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion, sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte Patienten, zu den Indikationsbeschränkungen siehe unten.

- Telzir® Filmtabletten mit 700 mg (N3:60) (USA: Lexiva®)
- Telzir® Suspension mit 50 mg/ml (225 ml Flasche = N1)

Dosierung: ist für **therapie-naive** Patienten variabel:

2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen, übliche Dosis).

2 x 1400 mg (ohne Ritonavir, in Europa nicht zugelassen!).

1 x 1400 mg + 1 x 200 mg Ritonavir (1 x 4 Pillen; nicht in Europa).

Für **PI-vorbehandelte** Patienten kommt nur die folgende Dosierung in Frage:

2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen)

Nebenwirkungen: am häufigsten Diarrhoen. Seltener Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag (bis 20 %). Selten Stevens-Johnson-Syndrom (<1 %).

Hinweise, Bewertung: Fosamprenavir kann nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Kontraindiziert sind Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Ergotamin. Bei Boosterung mit Ritonavir sind Flecainid und Propafenon kontraindiziert. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei Amiodaron, Lidocain (systemisch), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin. Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin (reduziert die Plasmaspiegel von Amprenavir um 90 %), Delavirdin oder Johanniskraut; Zurückhaltung mit Simvastatin, Lovastatin, Sildenafil, Vardenafil. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Dexamethason können die Plasmaspiegel von Amprenavir senken. Dosisreduktion von Rifabutin um 50 %, bei Fosamprenavir-Boosterung sogar um 75 % (statt 300 mg pro Tag nur 150 mg jeden zweiten Tag oder 150 mg 3 x/Woche). Methadondosis evtl. erhöhen.

Efavirenz kann die Plasmaspiegel deutlich (wahrscheinlich klinisch relevant) senken. Dies gilt nicht, wenn Fosamprenavir geboostert wird. Allerdings: Bei Once Daily Fosamprenavir/r sollte die Ritonavirdosis auf **1 x 300 mg** erhöht werden: Cave Kombination mit Lopinavir (Plasmaspiegel beider Substanzen sinken). Ketoconazol, Itraconazol: Bei Gabe von >400 mg/Tag eventuell Dosisreduktion des Azols. Bei Ritonavir-Boosterung maximal 200 mg/Tag. Vorsicht bei Sulfonamidallergie, reduzierter Leberfunktion. Ungeboostert nicht mit Posaconazol.

Bewertung: Ist als ein Kalzium-Phosphatester von Amprenavir besser löslich und resorbierbar, die Pillenzahl ist daher deutlich reduziert. Abgesehen von Diarrhoen recht gut verträglich, variable Einnahmemöglichkeiten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 90, 185

Foscarnet

Hersteller: AstraZeneca.

Zulassung und Indikation: Reservemittel für die Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis. Schwere, Aciclovir-resistente Herpes- oder Varizella-Zoster-Infektionen.

- Foscavir® Infusionsflaschen zu 250 ml mit 24 mg/ml (N1:3, N3:10)

Dosierung: Während der Induktionstherapie (2–3 Wochen) der CMV-Retinitis täglich 2 x 90 mg/kg i.v. über mindestens 2 Stunden. Erhaltungstherapie: täglich 1 x 90–120 mg/kg über 2 Stunden. HSV- und VZV: 2 x 60 mg/kg i.v. für 2 Wochen.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Meist reversibel nach Absetzen. Elektrolytverschiebungen (Hypokalzämie, Hypokaliämie) ebenfalls häufig. Seltener Anämie, Neutropenie, Fieber, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe. Oft schmerzhafte Penis-Ulzera (Waschen nach jedem Wasserlassen!)

Hinweise, Bewertung: Hydratation! Mindestens 2,5 Liter Flüssigkeit täglich. Um Hypokalzämien zu vermeiden, unmittelbar vor der Foscarnet-Infusion eine Ampulle 10%ige Kalzium-Lösung in 100 ml 5%iger Glukose infundieren. Vor oder nach der Foscarnet-Gabe 500–1000 ml 5%ige Glukose geben. Infusionen nicht mischen. Anfangs 3 x/Woche Kontrolle von Na, K, Ca, Kreatinin, Blutbild.

Keine gleichzeitige Therapie mit anderen nephrotoxischen Medikamenten. Bei Nierenfunktionseinschränkung Dosis anpassen.

Fluconazol

Hersteller: Pfizer, diverse andere Firmen, daher viele Handelsnamen, darunter Diflucan®, Fluconazol CT®/Stada, oder Flucobeta®.

Zulassung und Indikation: Candidosen, Kryptokokkose, einige seltene Mykosen.

- Fluconazol Kapseln® mit 50 mg, 100 mg, 200 mg (N1:20; N2:50; N3:100).
- Diflucan Saft® mit 50 mg pro 10 ml (N1:150 ml). Trockensaft mit 50 mg in 5 ml.
- Fluconazol ratiopharm® Infusionsfl. mit 100, 200 und 400 mg (jeweils: N1:5).

Dosierung: Bei oropharyngealer Candidose täglich oral 1 x 100 mg, bei Soor-Ösophagitis 1 x 200 mg für 7–10 Tage. Am ersten Tag die doppelte Dosis. Bei Persistenz nach 10 Tagen Versuch mit höherer Dosis (bis 800 mg täglich) möglich.

Kryptokokken-Meningitis: Initial täglich 400–800 mg, möglichst kombiniert mit Flucytosin und Amphoterin B. Nach Ende der Akutbehandlung – in der Regel nach 6 Wochen – Suppressionstherapie mit täglich 200 mg Fluconazol. Nierenfunktionsstörung: Dosis halbieren bei Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min; Dosis auf 25 % reduzieren bei Werten <10 ml/min.

Nebenwirkungen: selten gastrointestinale Beschwerden und Transaminasen-Erhöhungen. Reversible Alopezie bei etwa 10 % bei Dosierungen über 400 mg/Tag.

Hinweise: Bei Langzeitanwendung Resistenzen. Keine Wirkung gegen *C. krusei*, Aspergillen. Bei *C. glabrata* höher dosieren. Reduzierte Fluconazolspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin/Rifampicin. Fluconazol erhöht die Spiegel von Rifabutin, Atovaquon, Clarithromycin, Theophyllin, Opiaten, Marcumar, Benzodiazepinen, Cyclosporin, Tacrolimus, Antikonvulsiva sowie von AZT.

Bewertung: Mittel der Wahl bei Candidosen bei HIV-Infektion und zur Sekundärprophylaxe der Kryptokokkose (auch Bestandteil der Akuttherapie). Die Tabletten werden gut resorbiert, Infusionen (2–3 mal teurer) sind nur bei mangelnder Adhärenz, schwerer Mukositis bzw. Resorptionsproblemen sinnvoll.

Fuzeon® siehe T-20

Ganciclovir

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: CMV-Retinitis.

- Cymeven® Injektionsflaschen mit 500 mg (N1:1).

Dosierung: Akuttherapie bei normaler Nierenfunktion: Täglich 2 x 5 mg/kg als i.v. Infusion über eine Stunde. Therapiedauer: 14 bis 21 Tage. Erhaltungstherapie: Täglich 1 x 6 mg/kg i.v. an 5 Tagen der Woche.

Nebenwirkungen: Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie sind dosislimitierend. Seltener Übelkeit, Erbrechen. Zentralnervöse Beschwerden wie Verwirrtheit.

Hinweise: Alle zwei Tage Blutbildkontrolle. Absetzen bei Neutrophilen unter 500/ μ l (ggf. G-CSF). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/ μ l, Thrombozytopenie < 25.000/ μ l sowie gleichzeitiger Chemotherapie. Vorsicht mit AZT und DDI (erhöhte Toxizität!). Teratogen. Bei Nierenfunktionseinschränkung Dosis anpassen.

Bewertung: Wird von einigen Experten bei akut visusbedrohenden Läsionen dem oralen Valganciclovir vorgezogen, Einsatz sonst nur noch in Ausnahmefällen.

G-CSF

Hersteller: Amgen, Chugai. Neuerdings diverse, billigere Generika, Biosimilars!

Zulassung und Indikation: Neutropenie, v. a. medikamentös-induziert (AZT, Ganciclovir, Interferon; myelosuppressive Chemotherapie), seltener HIV-bedingt.

- Neupogen® Fertigspr. 300/480 μ g Filgastrim (30/48 Mio. IE) in 0.5 ml (N2:5).
- Neulasta® Fertigspritzen mit 6 mg Pegfilgastrim (Mio. IE) in 0.6 ml (N1:1).
- Granocyte® Durchstechfl. mit 13,4 und 33,6 Mio. IE Lenogastrim (N1:1; N2:5).

Dosierung: Bei Chemotherapien meist zu festgelegten Tagen ca. 5 μ g/kg Neupogen® täglich. Außerhalb von Chemotherapieprotokollen 1–3 x/Woche 1–5 μ g/kg Neupogen®, Dosis austitrieren. Angestrebt werden 1.000 Neutrophile/ μ l. Dosierung Granocyte® siehe Produktinformation.

Nebenwirkungen: Knochen-, Rücken- oder Muskelschmerzen in 10 bis 20 %, gelegentlich schwer (großzügige Analgesie). Reizungen an der Einstichstelle.

Hinweise, Bewertung: G-CSF ist teuer. Eine Dauermedikation ist möglichst zu vermeiden (Neutropenie-auslösende Medikation möglichst wechseln). Reste einer Ampulle sollten daher im Kühlschrank in einer Spritze aufbewahrt werden. Blutbild zweimal wöchentlich. Biosimilars und Generika sind billiger (Apotheke!).

HIVID® siehe DDC – nicht mehr auf dem Markt

Incivo® siehe Telaprevir

Indinavir

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Crixivan® Hartkapseln zu 200 mg (N2:360) und 400 mg (N1:180).

Dosierung: Zwei gängige Dosierungen, geboostert:

2 x 800 mg (2 x 2 Kps. à 400 mg) plus 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 1 Kps. à 100 mg).

2 x 400 mg (2 x 1 Kps. à 400 mg) plus 2 x 400 mg Ritonavir (2 x 4 Kps. à 100 mg).

Unter TDM oft Dosisreduktion möglich. Ungeboosterte Dosierung (unüblich!): 3 x 800 mg (3 x 2 Kps. à 400 mg) eine Stunde vor/zwei Stunden nach dem Essen.

Nebenwirkungen: Nierensteine (bis 25 %), seltener Nephrotoxizität mit erhöhtem Serum-Kreatinin. Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen. Hyperbilirubinämie.

Häufig Sicca-Syndrom (trockene Haut, Mund und Augenschleimhäute), Alopezie, Einwachsen der Zehennägel und Nagelbett-Entzündungen, selten Haarausfall.

Lipodystrophie („Crixibelly“), Dyslipidämie, Störungen des Glukose-Metabolismus.

Hinweise, Bewertung: Täglich mindestens 1,5 Liter Flüssigkeitsaufnahme, um Nierensteinen vorzubeugen. Nierensteine und wahrscheinlich auch Hautprobleme korrelieren mit Plasmaspiegeln. Keine gleichzeitige Gabe von DDI.

Bei Kombination mit Ritonavir kann Indinavir zweimal täglich und zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kontraindiziert sind Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Sim-/Lovastatin, Johanniskraut. Dosisanpassungen sind notwendig bei:

Rifabutin: Bei Boosterung mit Ritonavir: 150 mg Rifabutin alle zwei Tage oder dreimal pro Woche. Ketoconazol und Itraconazol: Täglich 3 x 600 mg Indinavir.

Sildenafil: maximal 25 mg Sildenafil alle 48 Stunden.

Bewertung: War 1996 einer der ersten PIs, wird inzwischen aufgrund von Nebenwirkungen fast gar nicht mehr eingesetzt. Sollte mit Ritonavir geboostert werden.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 90

Interferon alpha 2a/2b

Hersteller: Essex (Interferon α -2b als Intron A®, pegyliert auch als PegIntron®) und Roche (Interferon α -2a als Roferon®, pegyliert auch als Pegasys®).

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C (IFN α -2b und IFN α -2a), chronische Hepatitis B (nur α -2a). Kaposi-Sarkom (KS) bei > 250 CD4-Zellen/ μ l (nur α -2a). Pegylierte Interferone sind beim KS offiziell nicht zugelassen.

- PegIntron®: Injektoren mit 50, 80, 100, 120, 150 μ g in 0,5 ml (N1:4, N2:12).
- Pegasys®: Fertigspritzen mit 135, 180 μ g (N1:4, N2:12).
- Roferon-A®: Fertigspritzen zu 3, 4,5, 9, 18 Mio. IE (N1:6, N3:6/30).
- Intron A®: Pens mit 18, 30, 60 Mio. IE (N1:2, N2:8).

Dosierung: PegIntron® 1,5 μ g/kg 1 x pro Woche. Pegasys® 180 μ g 1 x pro Woche.

Standard-Interferone: 6 Millionen Einheiten 3 x pro Woche.

Dauer bei KS je nach Erfolg, bei HCV in Abhängigkeit von HCV-Genotyp und Therapieerfolg. Interferon wird subkutan gespritzt.

Nebenwirkungen: Häufig grippeähnliche Symptome wie Fieber, Muskelschmerzen. Depression (bis hin zu Suizidalität), Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Persönlichkeitsveränderungen. Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Autoimmunthyreoiditis. Reversibler Haarausfall. Evtl. auch Visusstörungen.

Hinweise, Bewertung: Die grippeähnlichen Symptome treten meist einige Stunden nach der Gabe auf und können durch Paracetamol (vorweg 1.000 mg!) gemildert werden. Alle Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel.

Kontraindikationen sind schwere Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Knochenmarkschädigung, ZNS-Erkrankungen (z. B. Anfallsleiden, schwere Depressionen), nicht kompensierte Schilddrüsen-Funktionsstörungen.

Blutbild zunächst alle zwei Wochen kontrollieren, später monatlich. TSH alle drei Monate. Interferone müssen im Kühlschrank gelagert werden.

Bei Hepatitiden sollten nur die pegylierten Interferone verwendet werden. Die teilweise beschränkten Indikationsbereiche beim KS sollten beachtet werden.

Intelence® siehe Etravirin

Intron A® siehe Interferon

Invirase® siehe Saquinavir

Isentress® siehe Raltegravir

Isoniazid

Hersteller: diverse, deshalb viele Handelsnamen.

Zulassung und Indikation: Kombinationsbehandlung der Tuberkulose. Prophylaktische Behandlung bei Tuberkulinkonversion.

- Isozid comp® Filmtabletten mit 200, 300, 400 mg INH und 40, 60, 80 mg Vitamin B6 (Pyridoxin-HCl) (N2:50, N3:100).
- Auch in diversen Kombinationspräparaten (siehe Rifampicin)

Dosierung: Täglich 1 x 200 bis 300 mg (4 bis 5 mg/kg, maximal 300 mg) oral, nur in schweren Fällen i.v. während der ersten beiden Therapiewochen. Zur Prophylaxe von peripheren Neuropathien einmal täglich 100 mg Pyridoxin oral. In Isozid comp® ist Pyridoxin in der Dosierung von 20 mg pro 100 mg Isoniazid enthalten. Dosierung bei Kindern: Täglich 1 x 6 (bis 10) mg/kg, maximal 300 mg.

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis, häufiger bei älteren Patienten, bei Lebererkrankungen und bei Alkoholabusus. Cave periphere Neuropathie! Isoniazid dann absetzen und mehrere Wochen Pyridoxin und Vitamin B12. Psychosen, ZNS-Symptome. Fieber, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Hinweise: Kontraindikationen sind akute Hepatitis sowie die Anamnese einer INH-induzierten Hepatopathie bzw. ausgeprägter fieberhafter Reaktionen, ferner periphere Neuropathie, Makrohämaturie. Immer kombinieren mit Vitamin B6. Diverse Interaktionen mit Barbituraten, Cycloserin, Theophyllin, Phenytoin und Rifampicin, deren Dosis wegen ZNS-Störungen gegebenenfalls reduziert werden muss. Herabgesetzte Absorption bei gleichzeitiger Gabe Aluminium-haltiger Antazida. Keine Kombination mit D4T, DDI (PNP-Risiko), Vorsicht mit Alkohol. Zunächst zweiwöchentlich Blutbild, Transaminasen (TA), Bilirubin, Nierenfunktion kontrollieren. Isoniazid absetzen bei TA-Anstieg auf über das 3-fache des Ausgangswertes und Symptomen; bei Anstiegen um das 5-fache auch ohne Symptome.

Itraconazol

Hersteller: Diverse, deswegen diverse Handelsnamen.

Zulassung und Indikation: Histoplasmose, Aspergillose, resistente Candida-Infektionen (2. Wahl). Auch bei Derma/Nagelmykosen.

- Sempera Kapseln® à 100 mg (N1:15; N2:30).
- Sempera 7 Kapseln® à 100 mg (N1:14; N2:28).
- Sempera Liquid® Saft à 10 mg/ml (150 ml).

Dosierung: Fluconazolresistente Candidosen: 1–2 x 100 mg (bis 2 x 200 mg) täglich, am besten als Saft. Histoplasmose, Aspergillose täglich 2 x 200 mg/Tag.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Schwindel. Toxische Hepatitis.

Hinweise: Um die Resorption zu erhöhen, sind die Kapseln unmittelbar nach einer vollen Mahlzeit einzunehmen. Saure Getränke wie Cola und Apfelsinensaft fördern die Resorption.

Keine gleichzeitige Gabe der Kapseln mit DDI, H2-Blockern, Omeprazol, Antazida. Keine gleichzeitige Gabe (egal ob Kapseln oder Saft) von Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Simvastatin, Lovastatin und Isoniazid (senken die Bioverfügbarkeit von Itraconazol).

Itraconazol erhöht die Serumspiegel von Cyclosporin, Kalzium-Antagonisten, Digoxin, Lovastatin, Simvastatin und Indinavir. Itraconazol hat einen negativ inotropen Effekt und sollte bei herzinsuffizienten Patienten nicht eingesetzt werden.

Bewertung: Wegen zahlreicher Interaktionen und unsicherer Plasmaspiegel ist die Gabe von Itraconazol problematisch. Im Gegensatz zu Fluconazol wirkt es jedoch bei vielen Non-Albicans-Stämmen, Aspergillen, Histoplasmose.

Kaletra® siehe Lopinavir

Kivexa® (USA: Epzicom®)

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Kivexa® Filmtabletten mit 600 mg Abacavir und 300 mg 3TC (N2:30, N3:3x30).

Dosierung: Täglich 1 Tablette.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Kivexa® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosis von 3TC anzupassen.

Nebenwirkungen: Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auf Abacavir (siehe dort!). Fraglich leicht erhöhtes Myokardinfarkttrisiko (wird kontrovers diskutiert).

Hinweise, Bewertung: Relativ viel verwendetes Kombinationspräparat, bei hoher Viruslast möglicherweise etwas weniger potent, dafür weniger renale und ossäre Probleme als unter der Konkurrenz Truvada®. Bei Abacavir (auch in Ziagen®) ist die Hypersensitivitätsreaktion zu beachten, die mit einer vorherigen HLA-Testung relativ sicher vermieden werden kann. Siehe sonst auch unter 3TC und Abacavir.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 72

Klacid® siehe Clarithromycin

Lamivudin® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Lexiva® siehe Fosamprenavir

Lopinavir

Hersteller: Abbott.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Kaletra® Filmtabletten mit 200 mg Lopinavir + 50 mg Ritonavir (N1:120).
- Kaletra® Filmtabletten mit 100 mg Lopinavir + 25 mg Ritonavir (N1:60).
- Kaletra® Lösung mit 80 mg Lopinavir + 20 mg Ritonavir pro ml (N2:300 ml).

Dosierung: 2 x 2 Tabletten (400 mg Lopinavir/100 mg Ritonavir) oder 2 x 5 ml Lösung. In den USA auch 1 x 4 Tabletten. Die Tabletten mit der niedrigeren Dosis wurden für Kinder entwickelt (in anderen Ländern als Aluvia®)

In Kombination mit Efavirenz (möglicherweise auch Nevirapin) muss die Dosis wahrscheinlich auf 2 x 3 Tabletten oder 2 x 6,5 ml Lösung erhöht werden. Spiegelmessungen!

Nebenwirkungen: Vor allem Diarrhoen, Übelkeit, Dyslipidämien. Seltener Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen.

Hinweise: Die Lösung sollte im Kühlschrank aufbewahrt werden. Bei den Tabletten ist dies nicht erforderlich. Die Lösung enthält Ethanol. Die Einnahme ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten. Kontraindiziert sind Medikamente, die CYP3A- oder CYP2D6-vermittelt metabolisiert werden: u.a. Flecainid, Propafenon, Terfenadin, Ergotamine, Cisaprid, Midazolam, Triazolam.

Rifampicin und Johanniskraut reduzieren die Wirksamkeit von Lopinavir.

Cave Lovastatin, Simvastatin (Rhabdomyolyse), Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Sildenafil (Blutdruckabfall), Amiodaron, Marcumar, Lidocain, trizyklische Antidepressiva, Quinidin, Cyclosporin, Tacrolimus. Spiegelbestimmungen bei eingeschränkter Leberfunktion, Transaminasenerhöhungen.

Wenn Lopinavir mit DDI kombiniert wird, sollte DDI eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Lopinavir eingenommen werden. Die Lopinavir-Lösung enthält Alkohol, daher keine gleichzeitige Gabe von Disulfiram oder Metroconazol. Cave Pille (Kontrazeption unsicher). Evtl. Erhöhung der Methadondosis erforderlich.

Rifabutin-Dosis reduzieren um 75 %, also 1 x 150 mg alle zwei Tage.

Bewertung: Gut wirksamer PI sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten und noch immer eines der meistverwendeten Medikamente in der HIV-Therapie. Nachteile sind die Diarrhoen und oft erheblichen Dyslipidämien, die möglicherweise ausgeprägter sind als unter einigen anderen PIs.

Wie bei allen PIs sind Lipodystrophie und diverse Interaktionen zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 91, 185

Maraviroc

Hersteller: ViiV Healthcare (früher Pfizer).

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit CCR5-tropen HIV-Stämmen. In den USA Zulassung auch für therapienaive Patienten.

- Celsentri® Tabletten mit 150 mg (N1:60) und 300 mg (N1:60).

Dosierung: Zweimal täglich 300 mg unabhängig von Nahrungsaufnahme. Je nach begleitender ART sind Dosierungsanpassungen von Maraviroc zu empfehlen:

Medikament	Maraviroc-Dosis
Nevirapin, Tenofovir, andere NRTIs	keine
Efavirenz ohne gleichzeitigen PI oder anderen starken CYP3A4-Hemmer	2 x 600 mg
Rifampicin ohne gleichzeitigen CYP3A4-Hemmer	2 x 600 mg
Geboosterte PIs (Ausnahme: Tipranavir/r und Fosamprenavir/r → Standarddosierung)	2 x 150 mg
Efavirenz plus gleichzeitigen PI (Ausnahme: Fosamprenavir/r)	2 x 150 mg
Rifabutin + gleichzeitige Gabe von PIs (Ausnahme: Tipranavir/r oder Fosamprenavir/r → Standarddosierung)	2 x 150 mg
Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin, Telithromycin	2 x 150 mg

Wichtigste Merksätze: In der Kombination richtet sich die Dosierung immer nach dem PI, bei Kombination aus Inhibitor und Induktor dominiert der Inhibitor.

Bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance werden folgende Anpassungen empfohlen:

Krea-Clear. (ml/min)	Ohne Komedikation mit starken CYP3A4-Hemmern oder zusammen mit Tipranavir/r	Bei Komedikation mit starken CYP3A4-Hemmern, z.B. Lopinavir/r, Darunavir/r, Atazanavir/r, Ketoconazol	Bei Komedikation mit Saquinavir/r
50–80	keine Anpassung des Dosierungsintervalls	alle 24 Stunden	alle 24 Stunden
30–49			alle 48 Stunden
<30			alle 72 Stunden

Nebenwirkungen: Gut verträglich, selten Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit. In hohen Dosen orthostatische Hypotonie. Vereinzelt Berichte zu CK-Erhöhungen, Mykositiden. Langzeitdaten über mehr als 48 Wochen liegen nicht vor.

Hinweise: Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc mit Rifampicin *plus* Efavirenz wird nicht empfohlen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe von INH *plus* Cotrimoxazol geboten (Hepatotoxizität). Johanniskraut kann den Maraviroc-Spiegel senken, die Kombination ist zu vermeiden.

Ein Tropismus-Test ist vor dem Einsatz obligat! Derzeit unklare Finanzierung, Anträge an Krankenkassen u.U. erforderlich.

Bewertung: Der erste CCR5-Antagonist bzw. der erste orale Entry-Inhibitor, der für die HIV-Therapie zugelassen wurde. Da Maraviroc nur CCR5-trope Viren hemmt, muss vor einer Therapie der Korezeptortropismus bestimmt werden. Sehr gut verträglich, nicht ganz unkomplizierte Dosisvorschriften.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 100

Mycobutin® siehe Rifabutin

Nelfinavir

Hersteller: Hoffmann-La Roche (Deutschland), Pfizer (USA).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Viracept® Filmtabletten® mit 250 mg (N2:300), außerhalb Europas auch als Filmtabletten mit 625 mg
- Viracept Pulver® mit 50 mg/g (N1: 144 g).

Dosierung: Täglich 2 x 1250 mg (2 x 5 Tabletten) oder 3 x 750 mg (3 x 3) zu den Mahlzeiten. Eine Boosterung mit Ritonavir ist nicht sinnvoll.

Nebenwirkungen: Diarrhoen sehr häufig! Auch Meteorismus, seltener Übelkeit. Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise: Kontraindiziert sind gleichzeitig u.a. Rifampicin, „Pille“, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut. Rifabutin: Rifabutin 1 x 150 mg/Tag und Erhöhung der Nelfinavir-Dosis auf 2 x 1.250 mg oder 3 x 1.000 mg.

Methadon: eventuell Dosiserhöhung. Sildenafil: maximal 25 mg alle 48 Stunden. Diarrhoen oft durch Loperamid (maximal 16 mg/Tag) beherrschbar.

Bewertung: Abgesehen von häufigen Diarrhoen gut verträglicher PI, der allerdings schwächer ist als geboosterte PIs oder NNRTIs. Auch die hohe Tablettenzahl limitiert den Einsatz. Eine wirkliche Begründung für den Einsatz gibt es kaum noch, u.U. noch in der Pädiatrie (Dosis nach Gewicht), evtl. auch in der Schwangerschaft.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 91

Neupogen® siehe G-CSF

Nevirapin

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Therapienaive Patienten mit gutem Immunstatus (Frauen > 250, Männer > 400 CD4-Zellen/ μ l) sollten Nevirapin wegen eines erhöhten Risikos für Hepatotoxizität (siehe unten) eher vermeiden.

- Viramune Retardtabletten® zu 400 mg (N2:30, N3:90), in der Pädiatrie auch 100 mg (N3:90), 50 mg (N3:180).
- Viramune Tabletten® zu 200 mg (N1 „Starterpack“: 14, N2:60, N3:120).
- Viramune Suspension® (N1:240 ml) mit 10 mg/ml.

Dosierung: Täglich 1 x 1 Retardtablette zu 400 mg oder 2 x 1 Tablette zu je 200 mg nüchtern oder zu den Mahlzeiten. Eine zweiwöchige Einschleichphase (1 x 200 mg/Tag – Starterpack nutzen!) reduziert die Exanthemrate. Bei Kindern nach Gewicht dosieren.

Nebenwirkungen: Hepatotoxizität (Transaminasenerhöhung 10–15 %), Arzneiexanthem – Vorsicht insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten (s.u.). Selten Fieber, Übelkeit, Schläfrigkeit, Kopf- und Muskelschmerzen. Diese können mit und ohne Hepatotoxizität und/oder Exanthem auftreten. Moderate γ GT-Erhöhen.

Wegen der möglichen **Hepatotoxizität** (> dreifacher Transaminasenanstieg) sollten die Leberwerte in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen kontrolliert werden – danach zunächst monatlich, da mehr als die Hälfte der hepatotoxischen Episoden nach den ersten 3 Monaten auftreten. Bei Hepatotoxizität ist die Therapie zu unterbrechen, bis die Leberwerte wieder die Ausgangswerte erreicht haben. Wiederbeginn mit 1 x 200 mg. Dosiserhöhung auf 2 x 200 mg erst nach ausgedehnter Beobachtungszeit. Bei erneutem Wiederanstieg definitiv absetzen. Das Risiko ist bei therapienaiven Patienten mit guten CD4-Zellen erhöht (Frauen > 250/ μ l: 12-fach, Männer > 400/ μ l: 5-fach). Kein erhöhtes Risiko bei vorbehandelten Patienten.

Ein oft juckendes **Exanthem** tritt meist in den ersten sechs Wochen auf. Es kann – bei fehlender Schleimhautbeteiligung und normalen Transaminasen – meist mit Antihistaminika beherrscht werden. Bei schweren Exanthemen Nevirapin absetzen und Steroide geben (zum Beispiel 1 mg/kg Decortin® für 3–5 Tage), ebenso bei zusätzlichen Symptomen wie Fieber, Konjunktivitis, Muskel- oder Gelenkschmerzen,

Unwohlsein. Wenn das Exanthem während der ersten zwei Wochen auftritt, sollte die Dosis bis zur vollständigen Rückbildung nicht erhöht werden. Eine Steroid- oder Antihistaminika-Prophylaxe ist nicht sinnvoll.

Hinweise: Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen (Spiegelmessungen). Möglichst keine Kombination mit Rifampicin, Ketoconazol, Johanniskraut und der „Pille“. Dosisanpassung bei Kombination mit Azolen (am ehesten Fluconazol, cave Anstieg des NVP-Plasmaspiegels), Methadon (bei Entzugssymptomatik eventuell Dosiserhöhung von Methadon), Lopinavir (evtl. Dosiserhöhung Kaletra® auf 2 x 4), Atazanavir. Günstiges Langzeitprofil. Insbesondere die Lipide werden meist günstig beeinflusst. Bei längerer Gabe ist die γ GT fast immer erhöht (Werte bis 150 U/l können toleriert werden). Nevirapin sollte nicht in der Postexpositionsprophylaxe eingesetzt werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Matrix der XR-Formulierung unverdaut ausgeschieden werden und im Stuhl sichtbar sein kann. Es besteht dann kein Grund zur Beunruhigung.

Bewertung: Häufig verwendeter NNRTI, der auch erfolgreich in der Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung eingesetzt wird. Wie bei allen NNRTIs rasche Resistenzentwicklung. Anfangs durch Allergien und Hepatotoxizität (Dosis einschleichen) etwas belastet, ist die Langzeitverträglichkeit hervorragend (günstiges Lipidprofil!). Einmalgabe möglich, allerdings bislang keine Fixkombination verfügbar.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 79, 183

Norvir® siehe Ritonavir

Pegasys® siehe Interferon

PegIntron® siehe Interferon

Pentacarinat® siehe Pentamidin

Pentamidin

Hersteller: Sanofi Aventis/GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Therapie und Sekundärprophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie bei Kontraindikation für Cotrimoxazol (Überempfindlichkeit, Therapieresistenz). Auch bei viszeraler Leishmaniose.

- Pentacarinat® Durchstechflaschen mit 300 mg (N1:5; N2:20).

Dosierung: Therapie: Täglich Pentacarinat® 200–300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis. In sehr leichten Fällen tägliche Inhalationen mit 300 mg. Bei Nierenfunktionsstörung mit Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min: 4 mg/kg alle 24 bis 36 Stunden; unter 10 ml/min: 4 mg/kg alle zwei Tage.

Prophylaxe: Inhalationen von 300 mg 1–2 x / Monat.

Nebenwirkungen: Bei intravenöser Gabe häufig! Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack; Nephrotoxizität (Kreatininanstieg in der 2. Therapiewoche) bis zum Nierenversagen. Hypo- oder Hyperglykämien (noch Monate nach Therapieende möglich), Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Pankreatitis. Leukopenie, Thrombozytopenie. Bei Inhalation gelegentlich Hustenreiz, selten Asthma-Anfall.

Hinweise: *Inhalation:* Pentamidin ist als Aerosol kontraindiziert bei Asthma bronchiale und Therapie mit Betablockern. Bei diversen Lungenerkrankungen ist die Inhalation ineffektiv. Vorher 2 Hübe mit einem β -Mimetikum (z. B. Berotec®).

Infusionen: Vorsicht bei Leber- oder Niereninsuffizienz, Hyper- oder Hypotonie, Hyperglykämie, Zytopenie. Auf ausreichende Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr achten. Cave nephrotoxische Medikamente (Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet). Vor, während und nach Infusion von Pentamidin sollte der Patient liegen (Blutdruckabfall!). Pentamidin langsam über 2 Stunden infundieren! Täglich Kontrolle von Harnstoff, Kreatinin, Blutbild, Nüchtern-Blutzucker, Urinstatus und Serumelektrolyte, wöchentlich Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen.

Pyrimethamin

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Behandlung der zerebralen Toxoplasmose. Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie.

- Daraprim® Tabletten mit 25 mg (N2:30)

Dosierung: Toxoplasmosebehandlung: Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo **plus entweder** Sulfadiazin, Clindamycin oder Atovaquon (zweite Wahl).

In der PCP-Prophylaxe zusammen mit Dapson: Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Koliken, Erbrechen, Diarrhoe; Leukopenie, Anämie oder Thrombozytopenie. Selten Krampfanfälle, Tremor oder Ataxie.

Hinweise, Bewertung: Pyrimethamin ist kontraindiziert bei einer megaloblastären Anämie nach Folsäuremangel. Vorsicht bei Patienten mit Krampfanfällen, Niereninsuffizienz, Asthma bronchiale oder G6PD-Mangel. Alle Patienten, die Pyrimethamin erhalten, sollten mit Folsäure substituiert werden, um das Risiko einer Knochenmarksuppression zu verringern. Folsäure bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann.

Blutbild anfangs wöchentlich kontrollieren.

Raltegravir

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte und unbehandelte HIV-Patienten.

- Isentress® Filmtabletten zu 400 mg (N1:60).

Dosierung: 2 x 1 Tablette zu 400 mg täglich, mit oder ohne Mahlzeiten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nebenwirkungen: Raltegravir ist sehr gut verträglich. In einer Häufigkeit von 1 % bis 10 % beschrieben: Schwindel, Bauchschmerzen, Flatulenz, Obstipation, Hyperhidrose, Arthralgie, Müdigkeit, Schwäche (in den Studien keine Unterschiede versus Plazebo). Wegen des Schwindels kann die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigt sein (bislang so nicht gesehen, d. Autor). Rash (mild, selten den Abbruch erfordernd, ebenfalls bislang nicht gesehen). Neuere Fallberichte zu CK-Erhöhungen, Rhabdomyolyse, Hepatitis, Schlafstörungen.

Hinweise: Raltegravir wird über UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung eliminiert, so dass relevante Interaktionen mit anderen antiretroviralen Substanzen unwahrscheinlich sind. Vorsicht bei starken Induktoren der UGT1A1 – Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Raltegravir; wenn eine Kombination unvermeidlich sein,

eventuell Verdoppelung der Raltegravir-Dosis. Omeprazol oder andere magensäurehemmende Medikamente erhöhen die Plasmaspiegel von Raltegravir. Nur kombinieren, wenn unvermeidlich.

Bewertung: Der erste Integrase-Inhibitor in der HIV-Therapie; beeindruckend gut verträglich, wenig Interaktionen, erstaunliche Wirksamkeit auch bei multiplen Resistenzen. Seit Ende 2009 für therapienaive Patienten zugelassen. Limitierung durch die notwendige BID-Gabe täglich.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 108, 185

Rebetol® siehe Ribavirin

Ribavirin

Hersteller: Roche und Essex.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, nur in Kombination mit Interferon. Die Zulassung für HIV/HCV-Patienten gilt explizit nur für Copegus®.

Dosierung: Täglich 800 mg bei einem Körpergewicht <65 kg, 1000 mg bei 65–85 kg, 1200 mg bei >85 kg. Die Kapseln werden auf 2 Tagesgaben verteilt und zum Essen eingenommen. Therapiedauer abhängig von Genotyp und Therapieerfolg.

Copegus Filmtabletten® zu 200 mg (N1:28/42, N2:112/168), 400 mg (N1:14/56).

Rebetol Hartkapseln® zu 200 mg (N1:84; N2:168).

Rebetol Lösung® mit 40 mg/ml (N1:100 ml).

Nebenwirkungen: Am häufigsten ist eine hämolytische Anämie (Hb-Abfall um mindestens 2 g/dl obligat), daneben gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit. In Kombination mit NRTIs selten Laktatazidosen, Pankreatitiden.

Hinweise, Bewertung: Ribavirin ist kontraindiziert bei schwerer Herzerkrankung, Niereninsuffizienz, dekompensierter Leberzirrhose, Hämoglobinopathien. Potentiell teratogen, kein Einsatz während der Schwangerschaft.

Bei Hämoglobin-Werten < 10 g/dl oder Abfall von deutlich mehr als 2 g/dl: Dosis auf 600–800 mg/Tag reduzieren. Bei < 8,5 g/dl absetzen. Vor Reduktion/Abbruch immer Erythropoetin, Transfusionen erwägen: Dosisreduktionen bei Ribavirin gefährden den Therapieerfolg.

Gleichzeitige Gabe anderer myelosuppressiver Medikamente (AZT!) vermeiden.

Ribavirin erhöht in Kombination mit anderen NRTIs das Risiko einer Laktatazidose. Kontraindikation DDI, aber auch bei D4T und anderen NRTIs Vorsicht! Möglicherweise Antagonismus mit Abacavir (kontrovers).

Eine unter Efavirenz auftretende Depression kann durch Ribavirin verstärkt werden. Blutkontrollen (Blutbild, OT, PT, Amylase, Lipase) zunächst alle zwei Wochen, später monatlich. Bei unspezifischer Symptomatik Laktat bestimmen!

Rescriptor® siehe Delavirdin

Retrovir® siehe AZT

Reyataz® siehe Atazanavir

Rifabutin

Hersteller: Pharmacia.

Zulassung und Indikation: Infektionen mit *Mycobacterium avium* complex (MAC) in Kombination mit anderen Substanzen (meist Ethambutol und Azithromycin). Evtl. auch bei Tuberkulose.

- Mycobutin®, früher Alfacid® (seit 2007 aus dem Handel) Kapseln mit 150 mg (N2:30; N3:90).

Dosierung: Täglich 300 mg Rifabutin (+ Azithromycin + Ethambutol).

Nierenfunktionsstörung: Dosisreduktion um 50 % bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min. Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe antiretroviraler Medikamente:

Medikament	Empfehlung
Atazanavir/r*, Darunavir/r, Fosamprenavir/r, Indinavir/r, Lopinavir/r, Saquinavir/r, Tipranavir/r	Rifabutin: 150 mg alle zwei Tage oder dreimal pro Woche (siehe Produktinformation)
Nelfinavir	Nelfinavir 2 x 1250 mg + Rifabutin 150 mg/Tag
Delavirdin	Rifabutin ist kontraindiziert
Efavirenz	Rifabutin: 450 mg/Tag oder 2–3 x 600 mg/Woche
Nevirapin	Standarddosierung

* /r = geboostert mit Ritonavir

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der Leberenzyme, Ikterus. Uveitis meist nur bei Tagesdosis > 300 mg und gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin oder Fluconazol. Rotfärbung von Urin, Haut- und Körpersekreten (Patienten sollten darüber informiert werden!).

Hinweise: kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Rifabutin und Rifampicin; ferner bei Thrombozytopenie und schweren Leberfunktionsstörungen. Anfangs zweiwöchentlich, später monatlich Kontrollen von Blutbild und Leberenzymen. Rifabutin kann u.a. die Wirksamkeit folgender Medikamente herabsetzen: Analgetika, Antikoagulantien, Kortikosteroide, Cyclosporine, Digitalis (mit Ausnahme von Digoxin), Dapson, orale Antidiabetika, orale Kontrazeptiva, narkotische Analgetika, Phenytoin und Chinidin. Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Clarithromycin können die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen. Antazida frühestens drei Stunden nach Rifabutin einnehmen.

Bewertung: Problematische Substanz mit zahlreichen Interaktionen, die in die Hände erfahrener Ärzte gehört.

Rifampicin

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen, auch in Kombinationen (s.u.).

Zulassung und Indikation: Tuberkulose. Nur in Kombinationstherapien!

- Rifa® Tabletten mit 150, 300, 450, 600 mg Rifampicin (N2:50; N3:100).
- Eremfat® Sirup mit 20 mg Rifampicin pro ml (N1:60 ml).
- Eremfat® Injektionsflaschen mit 300 mg und 600 mg (N1:1).
- Rifinah® oder Tebesium duo®: Filmtabletten mit jeweils 300 mg Rifampicin und 150 mg Isoniazid (N2:50, N3:100).
- Rifater® oder Tebesium trio®: Dragee bzw. Filmtablette mit jeweils 120 mg Rifampicin, 50 mg Isoniazid, 300 mg Pyrazinamid (N2:50, N3:100).

Dosierung: Täglich 600 mg (Körpergewicht > 50 kg) bzw. 450 mg (Körpergewicht < 50 kg). Am besten morgens und nüchtern nehmen!

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis (bis zu 20 %), Cholestase. Rotfärbung von Urin und anderen Körperflüssigkeiten (Patienten informieren!). Weiche Kontaktlinsen können sich permanent rötlich färben. Häufig sind Allergien. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen.

Hinweise: Vorsicht bei chronischen Lebererkrankungen. Rifampicin absetzen bei GPT > 100 U/l oder Bilirubin-Erhöhungen (vorsichtige, einschleichende Reexposition nach Normalisierung möglich), ferner bei schweren und anhaltenden Diarrhoen (cave: pseudomembranöse Kolitis!).

Rifampicin sollte möglichst nicht mit NNRTIs oder PIs kombiniert werden.

Rifampicin beschleunigt den Metabolismus zahlreicher Pharmaka, wodurch deren Wirksamkeit herabgesetzt wird. Dies gilt für Atovaquon, Marcumar, Barbiturate, Benzodiazepine, Beta-Blocker, Clarithromycin, Kontrazeptiva, Steroide, orale Antidiabetika, Cyclosporin, Dapson, Digitalis, Doxycyclin, Erythromycin, Haloperidol, Ketoconazol, Methadon, Phenytoin, Theophyllin, Trimethoprim, Verapamil. Die Kombination mit Ketoconazol oder Voriconazol ist kontraindiziert.

Antazida, Opiate und Anticholinergika reduzieren die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichtem Rifampicin. Um diese Interaktion zu vermeiden, muss Rifampicin einige Stunden vor diesen Präparaten verabreicht werden.

Kein Einsatz in der Schwangerschaft. Blutbild und Leberwerte sollten alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Bewertung: Siehe Rifabutin. Nicht mit PIs und NNRTIs kombinieren.

Rilpivirin

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Bislang unbehandelte HIV-Infektion, weniger als 100.000 Kopien/ml.

- Edurant® Filmtbl.: 25 mg Rilpivirin (N2:30).
- Eviplera® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir + 25 mg Rilpivirin (N2:30).

Dosierung: täglich 1 x 1 Tablette, unzerkaut, unbedingt zu einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (meistens milde, weniger als unter Efavirenz!), gelegentlich Übelkeit. Insgesamt besser verträglich (weniger ZNS-Nebenwirkungen, günstigeres Lipidprofil) als Efavirenz. Gelegentlich erhöhtes Bilirubin. In hohen Dosen QT-Verlängerungen, die in der zugelassenen Dosis nicht vermehrt beobachtet wurden.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, diversen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin-Spiegel sinken). H₂-Antagonisten sollten im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen werden. Wird hepatisch metabolisiert, Vorsicht mehr schweren Leberfunktionsstörungen. Limitierte Erfahrungen bei vorbehandelten Patienten, für die bislang keine Zulassung besteht. Partielle, aber nicht komplette Kreuzresistenz zu anderen NNRTIs. Mindestens 2 Stunden Abstand zu DDI-Einnahme.

Bewertung: War mit der Zulassung im November 2011 der 5. NNRTI. Bei hoher Viruslast vermehrte Resistenzbildung. Wird hauptsächlich als STR (single tablet regimen) Eviplera® eingesetzt. Wegen der niedrigen Dosis ist auf eine ausreichende Resorption zu achten (Mahlzeit, Verzicht auf PPIs).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 82

Ritonavir

Hersteller: Abbott.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Als Bestandteil a. in Kaletra® (s. dort).

- Norvir® Tabletten zu 100 mg (N1:30).
- Norvir® Saft mit 80 mg pro ml (7,5 ml = 600 mg, N2:450 ml).

Dosierung: Als alleiniger PI nur noch in Ausnahmen: Dann täglich 2 x 600 mg (steigern: 2 x 300 mg Tag 1–2, 2 x 400 mg Tag 3–5; 2 x 500 mg Tag 6–13).

Möglichst nur als Boosterung anderer PIs verwenden. Tägliche Dosierungen:

- Atazanavir (Reyataz®, 1 x 300 mg): 1 x 100 mg Ritonavir
- Darunavir (Prezista®, 2 x 600 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Darunavir (Prezista®, 1 x 800 mg): 1 x 100 mg Ritonavir
- Fosamprenavir (Telzir®, 2 x 700 mg): 2 x 100 mg Ritonavir, evtl. auch 1 x 200 mg + 1 x 1400 mg Fosamprenavir (nur unvorbehandelte, nur in USA)
- Indinavir (Crixivan®, 2 x 800 mg): 2 x 100 mg Ritonavir, evtl. auch 2 x 400 mg Ritonavir + 2 x 400 mg Indinavir.
- Lopinavir (Kaletra®): Feste Kombination, siehe unter Lopinavir.
- Saquinavir (Invirase®, 2 x 1000 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Tipranavir (Aptivus®): 2 x 200 mg Ritonavir

Nebenwirkungen: Dosisabhängig häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periorale Parästhesien (Kribbeln), elektrisierende Gefühle an Armen/Beinen. Erhöhte Transaminasen/ γ GT, Dyslipidämie, Lipodystrophie, selten Diabetes mellitus.

Hinweise: Auch bei den niedrigen Booster-Dosen zahlreiche Interaktionen! Kontraindiziert sind Rifampicin, Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Terfenadin, Encainid, Flecainid, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Quinidin, Johanniskraut. Auch Sildenafil sollte vermieden werden.

Vorsicht bzw. möglichst Spiegelmessung bei: Methadon, Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus), Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin), Steroiden, Kalziumantagonisten, trizyklischen und anderen Antidepressiva, Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon, Thioridazin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Carbamazepin, Tolbutamid, Rifabutin, Theophyllin, Marcumar.

Bewertung: Einer der ersten PIs, der in der therapeutischen Dosis wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen vermieden werden sollte. In niedrigeren Dosen dagegen als „Boosterung“ für fast alle anderen PIs unverzichtbar, dann auch besser verträglich. Zahlreiche Interaktionen. Die 2010 eingeführten Tabletten müssen nicht mehr gekühlt gelagert werden.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 92

Saquinavir

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Invirase 500® Filmtabletten mit 500 mg Saquinavir (N1:120).

Dosierung: Die Kombination mit Ritonavir ist der Standard: 2 x 1000 mg Saquinavir + 2 x 100 mg Ritonavir.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal: Diarrhoe, Übelkeit, Völlegefühl, Meteorismus. Sonst gut verträglich. Selten Transaminasen- und γ GT-Erhöhungen, Kopfschmerzen. Wie bei allen PIs bei längerer Einnahme Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut. Wenn Saquinavir nicht mit anderen Proteaseinhibitoren kombiniert wird, muss es zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bewertung: Saquinavir war 1995 der erste PI, der für die HIV-Therapie zugelassen wurde. Abgesehen von Magen-Darm-Problemen gut verträglich. Aufgrund der Pillenzahl in den Hintergrund gerutscht.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 92, 185

Sempera® siehe Itraconazol

Sobelin® siehe Clindamycin

Stavudin® siehe D4T

Stocrin® siehe Efavirenz

Sulfadiazin

Hersteller: Heyl.

Zulassung und Indikation: Therapie und Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose, nur in Kombination mit Pyrimethamin.

• Sulfadiazin-Heyl® Tabletten mit 500 mg (N2:30; N3:100).

Dosierung: Als Therapie täglich 4 x 2–3 Tabletten zu 500 mg (Tagesdosis 4–6 g). Als Prophylaxe halbe Dosis (4 x 1 Tablette zu 500 mg) verwenden!

Nierenfunktionseinschränkung: Bei Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min: halbe Dosis. Bei Werten unter 10 ml/min: ein Drittel der Dosis.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Allergien mit Pruritus, Fieber und Urtikaria, oft therapielimitierend. Selten Stevens-Johnson-Syndrom. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen. Renale Probleme mit Niereninsuffizienz, Kristallurie, Nephrolithiasis in bis zu 7 %. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberwerte.

Hinweise, Bewertung: Sulfadiazin ist kontraindiziert bei Sulfonamid-Überempfindlichkeit und bei Allergie auf Antidiabetika vom Sulfonyl-Harnstofftyp, Acetazolamid oder Thiazid-Diuretika; ferner bei G6PD-Mangel, Niereninsuffizienz und schweren Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis); und während Schwangerschaft und Stillperiode.

Sulfadiazin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffen (orale Antidiabetika), Antikoagulantien, Diphenylhydantoin verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe eines Antazidums wird Sulfadiazin in geringerem Ausmaß resorbiert (getrennte Verabreichung im Abstand von 1–2 Stunden).

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten (mindestens 2 l pro Tag).

Anfangs mindestens wöchentlich Blutbild, GPT, Kreatinin, Harnstoff kontrollieren. Auch Urinkontrollen! Bei Kristallurie Harn alkalisieren.

Sustiva® siehe Efavirenz

T-20 (Enfuvirtide)

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte HIV-Patienten mit Therapieversagen/Unverträglichkeit unter ART-Regimen, die zumindest je einen PI, NRTI oder NNRTI enthielten.

- Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel (N2:60).

Dosierung: Täglich 2 x 90 mg subkutan.

Nebenwirkungen: Allgemein gut verträglich. Fast alle Patienten haben aber zum Teil schmerzhaft Hautreaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Entzündung, Verhärtung, Exanthem. In den Zulassungsstudien benötigten etwa 10 % der Patienten zeitweilig Analgetika oder waren kurzfristig in ihren normalen Aktivitäten eingeschränkt. Möglicherweise besteht unter T-20 ein erhöhtes Risiko für bakterielle Pneumonien. Bei Patienten mit Risikofaktoren (geringe CD4-Zahl, hohe Viruslast, Drogenabhängige, Raucher, Lungenerkrankungen in der Anamnese) ist daher erhöhte Wachsamkeit geboten.

Hypersensitivitätsreaktionen mit Hautausschlag, Fieber, Übelkeit, Schüttelfrost, Hypotension oder Transaminasenerhöhungen sind selten (unter 1 %).

Hinweise: Wechselwirkungen nicht bekannt. Injektionsorte: Oberarm, vorderer Hüfte, Abdomen. Injektionsstellen wechseln! Am Rücken möglicherweise weniger Reizungen. Keine Injektion an Stellen mit Entzündungszeichen von früheren Injektionen, in Naevi, Narben oder Hautabschürfungen.

T-20 ist sehr teuer. Nach Roter Liste (Stand Februar 2011) kosten 60 Durchstechflaschen (Pulver + Lösungsmittel) 2371 Euro.

Bewertung: T-20 ist ein Entry-Inhibitor, der nur noch selten bei intensiv vorbehandelten Patienten eingesetzt wird. T-20 muss zweimal täglich subkutan gespritzt werden, ist aber abgesehen von lokalen Hautreizungen sonst gut verträglich. Einsatz wird vor allem limitiert durch die Applikationsform und durch die lokalen Hauterscheinungen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 104, 218

Telaprevir

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PEG+R) bei unvorbehandelten oder vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1.

- Incivo® Filmtabletten zu 375 mg (N2:168 Stück).

Dosierung: Für maximal 12 Wochen jeweils 750 mg alle 8 Stunden (= 3 x 2 Tabletten) zusammen mit möglichst fettreicher Nahrung.

Nebenwirkungen: Hautausschläge sind häufig, Abbrüche deswegen in bis zu 5–7 %. Oft quälender analer Pruritus. Schwere Hautreaktionen (DRESS, Stevens-Johnson Syndrome) in weniger als 1 %. Abbruch der Therapie immer bei Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung oder wenn mehr als 50 % der Körperoberfläche betroffen sind. Auch Übelkeit und Erbrechen sind häufig, Fatigue-Syndrom, Diarrhoen, Anämie. Bei Anämie Ribavirin-Dosis reduzieren (Erfolg wird wenig beeinträchtigt), nicht jedoch die Telaprevir-Dosis.

Hinweise: Nur bei HCV-Genotyp 1 verwenden. Telaprevir wird immer nur 12 Wochen gegeben, die anschließende Dauer der fortgeführten Therapie mit PEG+R

beträgt weitere 12 oder 36 Wochen (u.a. abhängig vom Ansprechen und der Leberfunktion). Bei > 1.000 HCV-RNA Kopien/ml zu Woche 4 ist die Therapie in abzu- brechen, da die SVR-Chance praktisch nicht vorhanden ist (Stopp-Regel). Lead-in wie bei Boceprevir ist nicht sinnvoll. Detaillierte Empfehlungen zum Management der Hautreaktionen (Fettcremes als Prophylaxe, topische Gabe von Steroiden, systemische Steroide sind nicht angezeigt). Bei Übelkeit evtl. Haloperidol versuchen. Analer Pruritus: Versuch mit Xylocain-2 %-Gel (keine Kassenleistung) oder topischen Steroiden.

Interaktionen mit ART: Die wenigsten IA bestehen mit Atazanavir/r und Raltegravir. Telaprevir-Spiegel sanken dagegen deutlich mit Lopinavir/r, Darunavir/r, Fosamprenavir/r, diese Kombinationen sind nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz sollte die Dosis auf 3 x 1.125 mg erhöht werden. Keine Kombination mit starken CYP3A-Inhibitoren oder Substraten, u.a. Rifampicin, Atorvastatin, PDE-5-Inhibitoren, Midazolam.

Bewertung: Neuer HCV NS3/4A Proteasehemmer, der im Herbst 2011 zugelassen wurde und bei HCV-Genotyp 1 die Heilungsraten in Kombination mit PEG/R-Standardtherapie um 20–40 % erhöht. Zahlreiche Toxizitäten (Rash! Übelkeit) und Interaktionen mit ART sind zu beachten. Erfahrungen bei HIV/HCV-Koinfektion bislang begrenzt, aber viel versprechend.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 545

Tenofovir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Chronische Hepatitis B.

- Viread® Filmtabletten: 300 mg Tenofovir Disoproxilfumarat (N2:30, N3:3x30)
- Truvada® Filmtabletten: 300 mg Tenofovir + 200 mg FTC (N2:30, N3:3x30)
- Atripla® Filmtbl.: 300 mg Tenofovir + 200 mg FTC + 600 mg Efavirenz (N2:30).
- Eviplera® Filmtbl.: 300 mg Tenofovir + 200 mg FTC + 25 mg Rilpivirin (N2:30).

Dosierung: Täglich 1 x 300 mg zu einer Mahlzeit.

Vorsicht Niere: Bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) Dosisintervall verdoppeln (alle 48 Stunden). Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min) Tenofovir generell vermeiden (nur in Ausnahmen, bei fehlenden Alternativen: alle 72–96 Stunden), bei Hämodialyse alle 7 Tage im Anschluss an eine Hämodialyse.

Nebenwirkungen: Meist sehr gut verträglich. Renale Nebenwirkungen eher selten (Nierenversagen, Tubulopathien einschließlich Fanconi-Syndrom, nephrogener Diabetes insipidus). Möglicherweise Knochenveränderungen (im Tierversuch beobachtet), zunehmend Hinweise auf eine Osteomalazie. Selten Erhöhungen der Leberenzyme. Typisch sind CK-Erhöhungen, die in bis zu 48 % beobachtet werden (Makro-CK, Krankheitswert unklar).

Hinweise: Patienten mit Nierenschäden sollten generell kein Tenofovir erhalten. Dosisreduktion nur bei fehlenden Alternativen. Kontrollen (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat): vor Therapiebeginn, dann alle vier Wochen im ersten Behandlungsjahr und danach alle drei Monate.

Bei Serumphosphat Spiegel von < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder Kreatinin-Clearance < 50 ml/min: Nierenfunktion innerhalb einer Woche kontrollieren. Gleichzeitig Bestimmung von Glukose und Kalium im Blut sowie Glukose im Urin. Eventuell Therapieunterbrechung bei Kreatinin-Clearance < 50 ml/min oder Serumphosphat-Konzentration < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Die Kreatinin-Clearance – ausgedrückt in ml/min – berechnet sich wie folgt:

Frauen: $(1,04 \times (140 - \text{Alter}) \times \text{kg}) / \text{Kreatinin} (\mu\text{mol/l})$

Männer: $(1,23 \times (140 - \text{Alter}) \times \text{kg}) / \text{Kreatinin} (\mu\text{mol/l})$

Die gleichzeitige Gabe mit Medikamenten, die ebenfalls durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Serumkonzentrationen beider Substanzen führen: Cidofovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir.

Die Kombination mit DDI sollte generell vermieden werden (bei gleichzeitiger Gabe steigen die C_{max} und AUC von DDI um 28 % bzw. 44 % an). Wenn unvermeidbar: DDI-Dosis auf 250 mg reduzieren und zeitlichen Abstand von 2 Stunden einhalten). Atazanavir und Lopinavir erhöhen die Tenofovir-Spiegel. Tenofovir senkt die Plasmaspiegel von Atazanavir (immer mit 100 mg Ritonavir boostern).

Bewertung: Tenofovir DF ist die oral bioverfügbare Prodrug von Tenofovir, einem azyklischen Nukleotidanalogon. Insgesamt gut verträglich und wohl derzeit die meistverwendete Substanz in der HIV-Therapie. Zu beachten sind allerdings die potentielle Nephrotoxizität und einige Interaktionen. Gut wirksam gegen Hepatitis-B-Viren, seit April 2008 für die Therapie der Hepatitis B zugelassen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 70

Tipranavir

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion bei erwachsenen Patienten, die entweder mehrfach vorbehandelt sind und Resistenzen gegen mehrere PIs haben.

- Aptivus® Weichkapseln mit 250 mg (N1:120).

Dosierung: 2 x 500 mg Tipranavir plus 2 x 200 mg Ritonavir zu den Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: vor allem gastrointestinal: Diarrhoe, Übelkeit. Transaminasenerhöhungen werden bei mindestens 6 % der Patienten beobachtet, in seltenen Fällen klinische Hepatitis bis zum Leberversagen. Häufiger als bei anderen PIs Dyslipidämien (20 %). Selten Hautausschlag (urtikariell oder makulopapulös). Vereinzelte Berichte zu intrakraniellen Blutungen bei Risikopatienten (Kausalität unklar).

Hinweise: Tipranavir ist Substrat, Aktivator und Hemmstoff von Cytochrom CYP3A und sowohl Substrat als auch Hemmstoff des P-Glykoproteins. Es muss daher mit diversen Interaktionen gerechnet werden (siehe Tabelle). Tipranavir senkt die Serumspiegel anderer PIs deutlich (keine Kombination!). Fluconazol und Clarithromycin erhöhen die Serumspiegel von Tipranavir (TDM!), Antazida reduzieren sie um 30 %: zeitlich versetzt dosieren. Rifampicin reduziert die Tipranavir-Spiegel um 80 %: kontraindiziert. Tipranavir/r erhöht die Serumspiegel von Atorvastatin um das 8-10 fache (andere Statine wie Pravastatin oder Fluvastatin verwenden). Dosisreduktion um mindestens 75 % auch für Rifabutin: 150 mg alle zwei Tage oder dreimal pro Woche. Tipranavir senkt die Plasmaspiegel von Abacavir und AZT um 40 bzw. 35 % (Relevanz unklar). DDI nur in zweistündigem Abstand einnehmen.

Medikamente, die unter Tipranavir-Behandlung kontraindiziert sind*

Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Flecainid, Propafenon, Quinidin
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin
Ergotamin-Derivate	(Dihydro)-Ergotamin, (Methyl)-Ergonovin
Prokinetika	Cisaprid
Neuroleptika	Pimozid
Sedativa/Hypnotika	Midazolam oral, Triazolam

Kontraindiziert bei Leberzirrhose (Child-Pugh B and C). Cave chronische Hepatitis B- oder Hepatitis C. Vor und während der Therapie Transaminasen (in den ersten 6 Monaten monatlich!), Cholesterin und Triglyzeride bestimmen. Bei Verhütungsmitteln auf Östrogen-Basis scheint ein Hautausschlag häufiger zu sein.

Bewertung: Der erste nicht-peptidische PI, der in zwei großen Studien an intensiv vorbehandelten Patienten anderen geboosterten PIs überlegen war. Salvage-Substanz, moderat hepatotoxisch, muss mit erhöhten Ritonavir-Dosen geboostert werden. Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 92

Trizivir®

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

• Trizivir Filmtabl.® mit 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir (N3: 60).

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Trizivir® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal, siehe auch die Einzelsubstanzen. Hinsichtlich mitochondrialer Toxizität bestehen möglicherweise additive Effekte.

Hinweise, Bewertung: Hypersensitivitätsreaktion beachten (siehe Abacavir, Einzelsubstanzen. Trizivir® ist nicht so effektiv wie „divergente“ Kombinationen. Weitere Nachteile: Mitochondriale Toxizität, Abacavir-HSR, einmal tägliche Gabe nicht möglich. Deswegen ist Trizivir® heute nur noch Option bei Compliance-Problemen und interaktionsträchtiger Komedikation (Tuberkulostase). Wegen Abacavir evtl. Vorsicht bei kardiovaskulären Risikoprofil.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 748

Truvada®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

• Truvada® Filmtabletten: 300 mg Tenofovir + 200 mg FTC (N2:30, N3:3x30).

Dosierung: Täglich 1 x 1 Tablette.

Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen, hier Truvada® generell vermeiden. Wenn keine Alternativen möglich sind: bei einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min Dosisreduktion auf 1 Tablette alle zwei Tage, darunter Truvada® nicht einsetzen.

Nebenwirkungen: Monitoring der Nierenwerte, siehe Tenofovir.

Hinweise: Siehe Tenofovir. Bei koinfizierten Patienten mit chronischer Hepatitis B ist Truvada® vorzugsweise zu verwenden, da sowohl Tenofovir und FTC eine HBV-Wirkung besitzen – bei Absetzen ist eine Exazerbation der Hepatitis möglich. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Truvada® nicht.

Bewertung: Gilt als Standard-Backbone jeder Therapie. Insgesamt subjektiv sehr gut verträglich und momentan wohl das meistverschriebene HIV-Präparat überhaupt. Allerdings sind renale und ossäre Funktionsstörungen zu beachten (siehe Tenofovir).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 72

Valcyte® siehe Valganciclovir

Valganciclovir

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: Orale Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis.

- Valcyte® Tabletten mit 450 mg (N1:60).

Dosierung: Als Induktion täglich 2 x 900 mg über 3 Wochen (oder bis zur Vernarbung der CMV-Läsionen), danach Suppressionstherapie 1 x 900 mg täglich. Sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden!

Bei Nierenfunktionseinschränkung gelten folgende Dosierungen:

KrCl (mL/min)	Induktionstherapie	Suppressionstherapie
≥ 60	900 mg zweimal täglich	900 mg einmal täglich
40–59	450 mg zweimal täglich	450 mg einmal täglich
25–39	450 mg einmal täglich	450 mg jeden zweiten Tag
10–24	450 mg jeden zweiten Tag	450 mg zweimal pro Woche

Hinweise: Während der Induktion mindestens 2–3 x/Woche Blutbildkontrolle. Absetzen bei Neutrophilen unter 500/μl (ggf. G-CSF!). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/μl, Thrombopenie < 25.000/μl sowie gleichzeitiger Chemotherapie (Kaposi-Sarkom, NHL). Vorsicht bei DDI, da Valganciclovir die DDI-Spiegel verdoppelt (Toxizität!). Valganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen; eine sichere Empfängnisverhütung ist daher notwendig.

Die Substanz ist sehr teuer! Sie sollte bei ausreichender Immunrestitution abgesetzt werden (siehe Kapitel *AIDS*).

Bewertung: Das erste oral gut wirksame CMV-Medikament, hat alle anderen CMV-Therapien weitgehend verdrängt. Als Prodrug von Ganciclovir ähnliches Nebenwirkungsprofil: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Vfend® siehe Voriconazol

Victrelis® siehe Boceprevir

Videx® siehe DDI

Viracept® siehe Nelfinavir

Viramune® siehe Nevirapin

Viread® siehe Tenofovir

Vistide® siehe Cidofovir

Voriconazol

Hersteller: Pfizer.

Zulassung und Indikation: Invasive Aspergillosen; Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten; Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infektionen (auch mit *C. krusei*); Behandlung schwerer Infektionen durch *Scedosporium spp.* und *Fusarium spp.*

- Vfend® Tabletten mit 50 mg und 200 mg (N1:30, N3:100)
- Vfend® Trockensaft mit 40 mg/ml (N1:1).
- Vfend® Injektionsflaschen mit 200 mg (N1:1 Flasche).

Dosierung – Intravenöse Gabe: Initialdosis am Tag 1: 6 mg/kg alle 12 h; dann 4 mg/kg alle 12 h. Orale Gabe: Initialdosis am Tag 1: 400 mg alle 12 h; dann 200 mg alle 12 h. Unter 40 kg orale Dosierungen halbieren.

Kinder (2 bis <12 Jahre): 7 mg/kg 2x/d intravenös; 200 mg 2x/d oral.

Nebenwirkungen: Am ehesten erhöhte Transaminasen, Hautausschlag und Sehstörungen (zu helle Bilder, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit oder Veränderungen des Farbsehens) in ca. 30 %, treten meist 30 Minuten nach Einnahme von Voriconazol auf und dauern etwa 30 Minuten an.

Eher selten bestehen Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen.

Hinweise: Voriconazol wird durch Cytochrom 450-Enzyme metabolisiert. Die Serumspiegel von Voriconazol werden durch einige Medikamente so stark reduziert, dass die gleichzeitige Gabe kontraindiziert ist: Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkende Barbiturate.

Die Serumspiegel einiger Medikamente werden durch Voriconazol so stark erhöht, dass eine Komedikation kontraindiziert ist: Sirolimus, Ergotamin-Derivate, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid and Chinidin.

Kontraindiziert ist ferner die gleichzeitige Gabe von Rifabutin.

Bei gleichzeitiger Gabe von NNRTIs oder PIs (Ausnahme: Indinavir) oder einer Reihe weiterer Substanzen (Cyclosporin, Tacrolimus, Antikoagulantien, Digoxin, Statine, Kalzium-Antagonisten, Vincristin, Vinblastin, Phenytoin, Omeprazol) sind eventuell Dosismodifikationen notwendig. Näheres siehe Produktinformation.

Voriconazol-Tabletten sollten eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Starke Sonnenexposition der Haut vermeiden. Nachts nicht Autofahren (wegen potentieller Sehstörungen).

Bewertung: Oral verfügbares Azol-Antimykotikum, das bei invasiver Aspergillose Mittel der Wahl ist. Wirksam auch bei invasiven Candida-Infektionen und verschiedenen Hyphomyceten.

Zerit® siehe D4T

Ziagen® siehe Abacavir

Zidovudin® siehe Retrovir

Zovirax® siehe Aciclovir

41. Medikamenten-Interaktionen

JAN THODEN

Mit der wachsenden Zahl antiretroviraler Medikamente ist in einem komorbiden Patientenkollektiv vermehrt auf Interaktionen zu achten. Ziel ist es, sowohl Toxizität als auch subtherapeutische Medikamentenspiegel zu vermeiden. Wie viele andere Arzneimittel werden PIs und NNRTIs vor allem über das Isoenzym CYP3A4 in Leber und Magen-Darm-Trakt metabolisiert. Durch Enzyminduktion oder –inhibition können Elimination und damit die Plasmaspiegel beeinflusst werden. Bedeutsam sind zudem die großen interindividuellen Unterschiede in der Enzymaktivität. Ein weiterer Eliminationsweg für antiretrovirale Medikamente ist die Glukuronidierung über Glukuronosyltransferasen (v.a. UGT1A1), die jedoch meist keine klinisch relevanten Interaktionen verursacht. Zusätzliche Faktoren wie genetische Polymorphismen, Ethnizität, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden. Dieses Kapitel bietet eine tabellarische Übersicht über unbedenkliche Medikamentenkombinationen (+) und solche, die vermieden werden sollten (⊕). Bei vielen sind die Interaktionen unsicher oder nicht ausreichend überprüft (⊖) oder beruhen auf theoretischen Berechnungen. Oft ist die Kombination möglich, sie sollte aber, wenn möglich, mittels TDM kontrolliert werden.

Im ersten Teil des Kapitels finden sich die Interaktionen von ART mit ART, im zweiten Teil von ART mit relevanter Begleitmedikation. Neu zugelassene Substanzen wie Rilpivirin und die HCV-Substanzen Boceprevir and Telaprevir wurden aufgenommen. Auf klinisch nicht relevante Medikamente wie Delavirdin wurde dagegen verzichtet, wie auch auf noch nicht zugelassene Therapien. Bei den PIs wird die Ritonavir-Boosterung vorausgesetzt (Ausnahme Nelfinavir). T-20 wird nur im ersten Teil erwähnt, es bestehen praktisch keine Interaktionen. Ebenso wird Ritonavir nur im ersten Teil aufgeführt, es kann aber als Booster potentiell auch Interaktionen mit der Begleitmedikation haben.

Dieses Kapitel soll eine rasche Entscheidungshilfe für die Praxis liefern, kann aber im Zweifel nicht die weitere Recherche ersetzen. In Einzelfällen können auch ungünstige Kombinationen aufgrund fehlender Alternativen unvermeidbar sein, ein engmaschiges Monitoring der Nebenwirkungen und Medikamentenspiegel ist dann anzuraten. Bei individuellen Fragen berät z.B. www.ifi-interaktions-hotline.de.

Abkürzungen:

- + Kombination dieser Medikamente möglich
- ⊖ Interaktionen unsicher oder nicht überprüft, Kombination dieser Medikamente oft möglich, Monitoring empfohlen
- ⊕ Kombination dieser Medikamente sollte vermieden werden
- ↑ bis 50 % erhöhter Spiegel, ↑↑ bis 100 %, ↑↑↑ > 100 %
- ↓ bis 50 % verminderter Spiegel, ↓↓ bis 100 %, ↓↓↓ > 100 %
- TID dreimal täglich, BID zweimal täglich, QD einmal täglich
- TDM Therapeutisches Drug-Monitoring

Teil 1: ART + ART

NRTIs + NRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT
3TC		+	+	+	⊗ ¹	+	+
ABC	+		☹	+	+	☹	+
DDI	+	☹		⊗ ²	+	⊗ ³	+
D4T	+	+	⊗ ²		+	+	⊗
FTC	⊗ ¹	+	+	+		+	+
TDF	+	☹	⊗ ³	+	+		☹
AZT	+	+	+	⊗	+	☹	

¹ Antagonismus ² Mitochondriale Toxizität erhöht (Laktatazidose, Pankreatitis, Polyneuropathie)

³ DDI ↑↑ (Dosis reduzieren auf 250 mg), erhöhte Toxizität, reduzierte Wirksamkeit

NRTIs + NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT
EFV	+	+	+ ¹	+	+	+	+
ETV	+	+	+	+	+	+	+
NVP	+	+	+	+	+	+	+
RPV	+	+	☹	+	+	+	+

¹ DDI nüchtern, ETV zu einer Mahlzeit – also getrennt – einnehmen, dann ohne Dosisanpassung möglich

NRTIs + PIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT
ATV	+	+	☹ ¹	+	+	☹ ²	+
DRV	+	+	+	+	+	+ ³	+
FPV	+	+	+	+	+	+	+
IDV	+	+	+	+	+	+	+
LPV	+	☹ ⁴	+	+	+	+ ³	+
NFV	+	+	+	+	+	+	+
RTV	+	+	+	+	+	☹	+
SQV	+	+	+	+	+	+	+
TPV	+	☹ ⁴	+	+	+	+	☹ ⁴

¹ ATV ↓↓, ATV mindestens 2 Std vor DDI einnehmen

² ATV ↓, TDF ↑, ATV immer boostern

³ TDF jeweils ↑, cave mit nephrotoxischen Kombinationen, evtl. erhöhte Nephrotoxizität (kontrovers)

⁴ NRTI jeweils ↓ (Relevanz unklar)

NRTIs + Entry-/Integrase-Inhibitoren

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT
T-20	+	+	+	+	+	+	+
MVC	+	+	+	+	+	+	+
RAL	+	+	+	+	+	+	+

NNRTIs + Entry-/Integrase-Inhibitoren, Entry-/Integrase-Inhibitoren + Entry-/Integrase-Inhibitoren

	EFV	ETV	NVP	RPV	T-20	MVC	RAL
EFV		⊗, NNRTIs			+	⊖ ¹	⊖ ²
ETV		sollten grundsätzlich			+	⊖ ¹	⊖ ²
NVP		nicht miteinander			+	+	+
RPV		kombiniert werden			+	+	+
T-20	+	+	+	+		+	+
MVC	⊖ ¹	⊖ ¹	+	+	+		+ ³
RAL	⊖ ²	⊖ ²	+	+	+	+ ³	

¹ MVC ↓↓, MVC erhöhen auf 2 x 600 mg, wenn nicht mit PI oder potentem CYP3A4 Inhibitor kombiniert

² RAL ↓, Relevanz allerdings unklar ³ RAL ↓, MVC ↓, wahrscheinlich ohne Relevanz

NNRTIs + PIs, Entry-/Integrase-Inhibitoren + PIs

	EFV	ETV	NVP	RPV	T-20 ⁷	MVC	RAL
ATV	⊖ ¹	⊗ ¹	⊖	⊖	+	⊖ ²	⊖
DRV	⊖	+	+	+	+	⊖ ²	+
FPV	⊖	⊗ ³	⊖	⊖	+	+	+
IDV	⊖	⊗	⊖	⊖	+	⊖ ²	+
LPV	⊖ ⁴	+	⊖ ⁴	⊖ ⁴	+	⊖ ²	+
NFV	⊖	⊗	⊖	⊖	+	⊖ ²	+
RTV	⊖	⊖	+	⊖	+	⊖ ²	+
SQV	⊖	+ ⁵	⊖	⊖	+	⊖ ²	+
TPV	+	⊗ ⁶	+	⊖	⊖	+	⊖

¹ ATV ↓↓, ATV deswegen immer boostern ² MVC ↑↑↑, MVC reduzieren auf 2 x 150 mg täglich

³ FPV ↑↑, Relevanz unklar (TDM) ⁴ LPV ↓, LPV auf 2 x 3 Tabl. erhöhen (bei NVP kontrovers, TDM)

⁵ SQV ↓↓, nur geboostert empfohlen

⁶ ETV ↓↓, TPV ↑, Kombination daher nicht empfohlen

⁷ T-20-Spiegel kann durch PIs erhöht werden, PIs durch T-20 ebenso, keine klin. Relevanz; ggf. TDM

PIs + PIs

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV
ATV		+	⊖	⊗	⊖	⊖	+ ¹	⊗
DRV	+		⊖	⊖	⊗	⊖	⊗	⊗
FPV	⊖	⊖		+	⊖	+	+ ²	⊗
IDV	⊗	⊖	+		⊖	⊖	⊖	⊖
LPV	⊖	⊗	⊖	⊖		⊖	+	⊗
NFV	⊖	⊖	+	⊖	⊖		+	⊖
RTV	+	+	+	+	+	+	+	+
SQV	+ ¹	⊗	+ ²	⊖	+	+		⊗
TPV	⊗	⊗	⊗	⊖	⊗	⊖	⊗	

¹ ATV ↑, SQV ↑, Kombination gut verträglich ² FPV mit 200 mg RTV Booster, Kombination möglich

Kommentar: Der Nutzen einer Kombination zweier oder mehr PIs ist gegenüber alleinigen Zweitgenerations-PIs wie DRV oder TPV eher fraglich und nur noch in Ausnahmefällen sinnvoll

Teil 2: ART + Begleitmedikation

Gastrointestinal wirksame Substanzen

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Cimetidin	+	+	+	+	+	☹	+	+	+	+	☹ ²
Famotidin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ ²
Loperamid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MCP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Mesalazin	☹	+	+	+	☹	☹	+	+	+	+	+
Ondansetron	+	+	+	+	+	+	+	+ ¹	+ ¹	+ ¹	☹
Ranitidin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ ²
PPIs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ ³

¹ NNRTIs sind starke Enzyminduktoren, Ondansetron ggf. ↓

² RPV sollte nach Möglichkeit nicht mit H2-Blockern kombiniert werden, alternativ H2-Blocker > 12h vor oder 4h nach RPV.

³ Keine Kombination von RPV und PPI, RPV-Spiegel stark erniedrigt
MCP = Metoclopramid, PPIs = Protonenpumpenhemmer

PIs/Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Antazida	☹ ¹	+	+	☹ ¹	+	☹	+	☹ ¹	+	☹
Cimetidin	☹	+	☹	+	+	+	+ ²	☹	+	☹
Famotidin	☹	+	☹	☹	+	+	☹	☹	+	☹
Loperamid	☹	☹	+	+	☹	+	☹	☹	☹	☹
MCP	+	+	+	+	+	+	☹	+	☹	☹
Mesalazin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ondansetron	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹
PPIs	☹ ³	+	+	☹	+	☹	☹	☹	☹ ⁴	☹ ⁵
Ranitidin	☹	+	☹	+	+	+	+	☹	+	☹

¹ PIs jeweils ↓, Antazida mit 2 Std. Abstand einnehmen ² Cimetidin ↑, SQV ↑ ↑ ↑

³ ATV boostern/TDM, eher vermeiden. ⁴ Potentielle Interaktion mit Esomeprazol, andere PPI wahrscheinlich unproblematisch ⁵ RAL ↑ ↑, Relevanz noch unklar

Antiarrhythmika

Durch die meisten PIs werden die Spiegel angehoben, durch NNRTIs sind Schwankungen möglich. Wenn Antiarrhythmika nötig sind, sollte immer mit niedrigen Dosen begonnen werden. Mit NRTIs bestehen keine relevanten Interaktionen. Calciumantagonisten werden gesondert aufgeführt (siehe unten). Maraviroc: TDM mit Amiodaron. Keine Interaktionen mit Raltegravir erwartet.

PIs/NNRTIs

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV
Amiodaron	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Chinidin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Flecainid	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Lidocain	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Propafenon	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+

Antibiotika NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Amoxicillin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azithromycin	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	+	+
Ciprofloxacin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Clarithromycin	+	+	+	+	+	+	☹ ¹	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹
Clindamycin ⁶	+	+	+	+	+	☹ ³	+	+	+	+	+
Cotrimoxazol	☹	+	+	☹	☹	☹	☹ ⁴	+	+	+	+
Dapson	+	+	☹ ⁵	☹ ⁵	+	+	☹ ⁴	☹	☹	☹	+
Ertapenem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Erythromycin ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ ⁷	☹ ⁷	☹
Ethambutol	+	+	☹ ⁵	☹ ⁵	+	+	+	+	+	+	+
Isoniazid	+	+	☹ ⁵	☹ ⁵	+	+	+	+	+	+	+
Meropenem	+	+	☹	☹	+	☹	+	+	+	+	+
Metronidazol ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Moxifloxacin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Ofloxacin	☹	+	+	+	☹	+	+	+	+	+	+
Pentamidin ⁶	+	+	+	+	+	☹ ³	+	☹	+	+	☹
Pyrazinamid ⁶	+	+	+	+	+	☹ ³	+	+	+	+	+
Pyrimethamin	+	+	+	+	+	☹ ³	☹ ⁴	+	+	+	+
Rifabutin	+	+	+	+	+	+	+	☹ ⁸	☹ ⁹	☹	☹
Rifampicin	+	☹	+	+	+	+	☹	☹ ¹⁰	☹ ¹¹	☹	☹
Rifapentin	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Streptomycin	+	+	+	+	+	☹ ³	+	+	+	+	+

¹ AZT ↓, Einnahmeabstand 1–2 h ² aktiver Metabolit ↑, Alternativen wie Azithromycin erwägen

³ Cave Nierenfunktion ⁴ Cave: Hämatotoxizität ⁵ Cave: Neuropathie, vermeiden; Dapson ↓ durch DDI

⁶ Theoretische Daten zu Interaktion mit NRTI ⁷ NNRTI ↑, Alternativen wie Azithromycin erwägen

⁸ Rifabutin ↓, Dosis erhöhen auf 450–600 mg/d ⁹ ETV ↓, Rifabutin ↓, vermeiden

¹⁰ EFV ↓, ggf. EFV auf 800 mg QD erhöhen ¹¹ ETV nur mit PI/r – Rifampicin ist dann kontraindiziert

Kommentar: Keine relevanten Interaktionen mit Tetracyclinen

PIs/Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Amoxicillin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azithromycin	+	+	+	+	+	☺ ¹	+	+	☺	+
Ciprofloxacin	+	☹	+	+	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Clarithromycin	☹ ²	☹	+	+	☹	+	+	☹ ³	+ ⁴	+
Clindamycin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cotrimoxazol	+	+	+	+	+	+	+	☹	+	+
Dapson	+	+	☹	+	+	+	☹	☹	+	+
Erythromycin ⁵	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Ethambutol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Isoniazid	☹	☹	+	+	☹	+	+	☹	☹	+
Meropenem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metronidazol ⁶	☹	☹	+	+	☹	+	+	☹	☹	+
Moxi/Ofloxacin	☹	+	+	+	☹	+	+	+	+	+
Pentamidin ⁶	+	+	+	+	☹	+	+	+	+	+
Pyrazinamid ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyrimethamin ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rifabutin ⁷	☹	☹	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹	+
Rifampicin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+ ⁸	☹
Rifapentin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Streptomycin ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tetracycline	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹

¹ NFV ↓, Azithromycin ↑ ↑ ² QT-Verlängerung möglich, Clarithromycin ↑ – 50 % reduzieren ³ TPV ↑ ↑

⁴ MVC ↑ ↑, MVC reduzieren auf 150 mg BID

⁵ PIs ↑, Erythromycin ↑, Azithromycin erwägen

⁶ Wenig Daten, ⁷ Rifabutin ↑ ↑, Reduktion auf 150 mg/ 2 Tage, ⁸ MVC ↓ ↓, erhöhen auf 2 x 600 mg

Antidepressiva

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Amitriptylin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ ¹	+	+	+
Bupropion	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ¹	☺	☺	+
Citalopram	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ¹	☺	☺	+
Desipramin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ ¹	+	+	+
Doxepin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ ¹	+	+	+
Fluoxetin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ ¹	+	+	+
Hypericin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☹	☹	☹	☹
Lithium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mirtazapin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ¹	☺	☺	+
Nortriptylin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+	+
Paroxetin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ ¹	+	+	+
Sertralin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ¹	+	+	+
Trazodon	+	+	+	+	+	+	+	☺ ¹	☺	☺	+
Venlafaxin	+	+	+	+	+	+	+	☺ ¹	☺	☺	+

¹ ZNS-Effekte von EFV können verstärkt werden

Kommentar: Bei den meisten Antidepressiva gibt es keine Daten zu NRTIs, es werden aber keine relevanten Interaktionen erwartet.

PIs/Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Amitriptylin ⁶	☹	☺	☹	☺	☺	+	☺	☺	☺	☺
Bupropion	☺	☺	☺	☺	☺ ¹	☺	☺	☺	☺	☺
Citalopram ⁴	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Desipramin ⁶	☺	☺	☺	☺	+	+	☺	☺	☺	☺
Doxepin ⁴	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Fluoxetin ⁴	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	☺	☺	☺
Johanniskraut	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Lithium	☺	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mirtazapin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Nortriptylin ⁶	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	☺	☺	☺
Paroxetin	☺ ²	☺ ²	☺ ²	☺ ⁴	☹ ⁴	+	☺ ⁴	☺ ⁴	☺	☺
Sertalin	☺	☺ ³	☺	☺	☹	☺	☺	☺ ⁴	☺	☺
Trazodon	☹	☹ ⁴	☹	☹ ⁴	☺	☹	☹	☹	+	+
Venlafaxin ⁵	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+

¹ Antidepressivum ↓ ² Paroxetin ↓-↓ ↓, ggf. anpassen ³ Sertalin ↓, ggf. anpassen

⁴ Antidepressiva ↑, vorsichtige Dosistitration! ⁵ geboosterte PIs ↑ und Venlafaxin ↑, TDM der PIs, vorsichtige Dosistitration! ⁶ Trizyklische Antidepressiva und geboosterte PI: PI ↑, Antidepressivum ↑

Antidiabetika (orale)

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Exenatide	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☺
Glibenclamid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glimepirid	+	+	+	+	+	+	+	☺	+	+	+
Metformin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Repaglinide	+	+	+	+	+	+	+	☺ ¹	☺ ¹	☺ ¹	+
Rosiglitazon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sitagliptin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☺

¹ Spiegelmessungen der NNRTIs sinnvoll

PIs/Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Exenatide	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glibenclamid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glimepirid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metformin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Repaglinide	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Rosiglitazon	☺	+	+	+	☺	+	+	+	+	+
Sitagliptin	+	☺	+	+	☺	☺	☺	☺	+	+

Antihistaminika

Es sind keine relevanten Interaktionen mit NRTIs, MVC und RAL zu erwarten.

PIs/NNRTIs

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV
Astemizol ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☺	☺
Cetirizin	+	+	+	+	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
Fexofenadin	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	☺	☺ ²	☺	☺	+
Loratadin	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+
Terfenadin ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☺	☺

¹ Cave: Herzrhythmusstörungen

² ZNS-Effekte von EFV können verstärkt werden

Antihypertensiva

Die Spiegel von Calcium-Antagonisten (gesondert behandelt, siehe unten) können mit PIs stark ansteigen. Bei NNRTIs sind Schwankungen möglich. Dosis immer vorsichtig titrieren. Bei Betablockern und Atazanavir: QT-Verlängerungen möglich.

Antikonvulsiva

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Carbamazepin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ^{1,2}	☹	☹ ¹	☹
Gabapentin	+	+	+	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
Lamotrigin	+	+	+	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Oxcarbazepin	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹
Phenobarbital	+	☹	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹	☹
Phenytoin	+	☹	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹	+
Pregabalin	☹	+	+	+	☹	☹	+	+	+	+	+
Valproinat	+	☹	+	+	+	+	☹ ³	+	+	☹	+

¹ EFV ↓, NVP ↓, Kombination vermeiden oder TDM ² ZNS-Effekte von EFV evtl. verstärkt ³ AZT ↑ ↑

PIs/Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Carbamazepin	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹	☹
Gabapentin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lamotrigin	☹	+	+	☹	+ ²	+	+	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxcarbazepin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Phenobarbital	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Phenytoin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Pregabalin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Valproinat	☹	+	+	☹	☹	☹	+	☹	☹	☹

¹ PIs ↓, Carbamazepin ↑, eher vermeiden oder TDM ² Lamotrigin ↓, ggf. erhöhen

Antimykotika

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Amphot. B	☹	+	☹	☹	☹	☹ ¹	☹ ^{1,2}	+	+	+	+
Caspofungin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ^{1,2}	☹ ⁹	☹ ⁹	☹ ⁹	+
Fluconazol	+	+	☹	+	+	+	☹ ^{1,2,3}	+	+	☹ ⁴	☹
Flucytosin	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+	+
Itraconazol	+	+	+ ⁷	+	+	+	+	☹ ⁶	☹ ⁵	☹ ⁴	☹
Ketoconazol	+	+	+ ⁷	+	+	+	+	☹ ⁶	☹ ⁵	☹ ⁸	☹
Posaconazol	+	☹	+	+	+	+	☹	☹ ¹¹	☹ ⁵	☹ ⁴	☹
Terbinafin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+	+
Voriconazol	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ^{6,10}	☹ ⁵	☹ ⁴	☹

¹ additive Nephrotoxizität ² cave: Hämatotoxizität ³ AZT ↑ ↑, Fluconazol ↓ ⁴ NVP ↑ ↑, Leberwerte, bei Azolen Fluconazol dennoch zu bevorzugen ⁵ Azole erhöhen ETV-Spiegel, Relevanz unklar ⁶ NNRTIs ↑, Azole ↓ ⁷ Itraconazol/ Ketoconazol ↓ (2 Std Abstand) ⁸ NVP ↑, Ketoconazol ↓ ↓ ⁹ Caspofungin ↓, Gabe von 70 mg/d empfohlen. ¹⁰ Efavirenz ↑ (ggf. reduzieren), Voriconazol ↓ ↓, Gabe von 2 x 400 mg/d empfohlen. ¹¹ Posaconazol ↓ ↓.

Immunsuppressiva/Zytostatika

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Azathioprin	+	+	☺	+	+	+	☹ ²	+	+	+	+
Cyclophosph.	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ²	☹	☹	☹	+
Cyclosporin	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ³	☹	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴	☹
Cytarabin	+	+	+	+	+	+	☹ ²	+	+	+	+
Docetaxel	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Doxorubicin	+	+	+	☹	+	+	☹ ²	☹	☹	☹	+
Etoposid	+	+	+	+	+	+	☹ ²	☹	☹	☹	+
Interferone	+	+	+	+	+	+	☹ ²	+	+	+	+
Irinotecan	+	+	+	+	+	+	☹ ²	☹	☹	☹	+
Mycophenolat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paclitaxel	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ²	+ ⁵	+ ⁵	+ ⁵	+
Sirolimus	+	+	+	+	+	+	+	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴	+
Tacrolimus	☹	+	+	+	☹	☹ ³	+	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴	☹
Tamoxifen	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Vinblastin	☹	+	☹ ¹	☹ ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Vincristin	☹	+	☹ ¹	☹ ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+

¹ Neuropathie!, möglichst vermeiden ² AZT: Cave: Hämatotoxizität, möglichst vermeiden

³ Cave: Nephrotoxizität ⁴ Immunsuppressiva ↑ - ↓, immer TDM und Dosisanpassung! ⁵ Paclitaxel ↓

PIs/Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Azathioprin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cyclophosph.	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Cyclosporin ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Cytarabin	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Docetaxel	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹	☹	+	+
Doxorubicin	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	+	☹	☹
Etoposid	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹ ³	☹	☹
IFN α , IL-2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Irinotecan	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹ ⁴	+	+
Mycophenolat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paclitaxel	☹ ⁵	☹ ⁵	☹ ⁵	☹ ⁵	☹ ⁵	☹ ⁵	☹ ⁵	☹ ⁵	☹	☹
Sirolimus ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Tacrolimus ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Tamoxifen	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹	☹	+	+
Vinbla/cristin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹

¹ Cyclosporin, Sirolimus und Tacrolimus ↑ - ↑ ↑ unter PIs, immer TDM, unbedingt Dosis anpassen!

² Irinotecantoxizität evtl. erhöht ³ PIs-Spiegel stark schwankend, TDM! ⁴ Irinotecan ↓ ⁵ Paclitaxel ↓

Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitoren

Bei Kombination mit PIs teilweise starke Spiegelerhöhungen der PDE5-Inhibitoren. Diese sollten deshalb stets vorsichtig und anfangs mit der Hälfte der niedrigsten Dosis maximal alle 48 bis 72 h gegeben werden. In Kombination mit NNRTIs ebenfalls Schwankungen möglich. Eine nennenswerte Interaktion mit NRTIs besteht nicht, die Kombination mit T-20, MVC oder RAL ist möglich.

Nach einer FDA-Warnung ist Sildenafil zur Behandlung der PAH bei HIV-Patienten kontraindiziert bei Kombination mit PI. Tadalafil sollte zur Behandlung der PAH bei gleichzeitiger PI-Einnahme angepasst werden.

Statine/Lipidsenker

Die Kombination von NRTIs, Entry- und Integrase-Inhibitoren mit Statinen ist in der Regel problemlos. Interaktionen ergeben sich vor allem mit den PIs.

PIs/NNRTIs

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV
Atorvastatin	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ¹	☹ ²	☹ ²	☹ ²	+
Clofibrat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ezetimib	☺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fenofibrat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fischöl	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fluvastatin	+	+	+	☹	+	+	+	+	+	☹	+	+
Gemfibrozil	+	+	+	+	☹	+	+	+	+	+	+	+
Lovastatin ³	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Pravastatin	+	☹ ³	+	☹	+	☹	☹	+	☹	☹	+	+
Rosuvastatin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹	+	+
Simvastatin ³	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	

¹ Atorvastatin-Spiegel wird durch PIs erhöht, niedrig dosieren! Alternativen erwägen: Pravastatin

² Atorvastatin-Spiegel ↓, Dosis ggf. erhöhen oder Alternativen: Fluvastatin / Pravastatin

³ Statin-Spiegel werden jeweils durch PIs so sehr erhöht, dass Kombination vermieden werden sollte

Kommentar: Sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden, Cave Rhabdomyolysen!

Substitution

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Buprenorphin	+	+	+	+	+	+	+	☹ ¹	☹	☹	+
Naloxon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Methadon	+	☹ ²	☹ ³	☹	+	+	☹ ⁴	☹ ²	+	☹ ²	+

¹ Buprenorphin ↓, ggf. Dosis erhöhen
unklar

² Methadon ↓, ggf. Anpassung nötig

³ DDI ↓, Relevanz

⁴ AZT ↑, Relevanz unklar

PIs/Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Buprenorphin	☺ ¹	+ ³	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+
Naloxon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Methadon	☺ ²	☺ ²	☺ ²	☺	☺ ²	☺ ²	+ ²	+ ²	+	+

¹ Buprenorphin ↑ - ↑ ↑, ggf. Dosis reduzieren ² Methadon möglicherw. ↓, ggf. Anpassung nötig

³ Buprenorphin ↓, ggf. Dosis erhöhen

Virustatika/Antivirale Substanzen

NRTIs/ NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Aciclovir	+	+	+	+	+	☺ ¹	+ ²	+	+	+	+
Adefovir	+	+	+	+	+	☹ ¹	+	+	+	+	+
Boceprevir	+	+	+	+	+	+	☺	☹ ⁸	☺	☺	☺
Cidofovir	+	+	+	+	+	☺ ¹	+	+	+	+	+
Entecavir ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Famciclovir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Foscarnet	☺	+	+	+	☺	☺ ¹	☺ ²	+	+	+	+
Ganciclovir	☹	☺	☺ ³	+	☹	☺ ¹	☹ ²	+	+	+	+
Oseltamivir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ribavirin	☺	☺ ⁴	☹ ³	☹ ³	+	+	☹ ²	+	+	+	+
Telaprevir	+	+	+	+	+	☺ ⁶	☺	☺ ⁷	☺	☺	☺
Valaciclovir	+	+	+	+	+	☺ ¹	+	+	+	+	+
Valganciclovir	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ²	+	+	+	+
Zanamivir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

¹ Cave: Nephrotoxizität, Spiegelerhöhung durch tubuläre Sekretion ² Hämatotoxizität erhöht

³ Cave: Mitochondriale Toxizität, Laktatazidose ⁴ Möglicher Antagonismus (kontrovers)

⁵ Cave: HIV-Resistenzen (M184V) möglich, kaum Daten zur Kombination mit HIV-NRTIs

⁶ Cave: TDF-Spiegel können ansteigen, cave: Tenofovir-Tox. (Niere)

⁷ Telaprevir-Spiegel erhöhen (1125 mg alle 8h) ⁸ Boceprevir-Konzentration erniedrigt, vermeiden.

PIs/ Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Aciclovir	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Adefovir	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Boceprevir	☹	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹	☹ ²	☹ ²	☹	+
Cidofovir	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Entecavir ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Famciclovir	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Foscarnet	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Ganciclovir	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Osetamivir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ribavirin	☹ ¹	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Telaprevir	☹	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴	☹	☹ ⁴	☹ ⁴	☹	+ ³
Valaciclovir	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Valganciclovir	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹

¹ Zunahme Hyperbilirubinämie / Ikterus

² Starke Interaktionen zwischen Boceprevir und diesen PIs, vermeiden (FDA-Warning 02/2012)!

³ RAL-Spiegel steigen an, klinisch nicht relevant

⁴ deutliche Spiegelsenkungen von Telaprevir, vermeiden

Sonstige

Unter dieser Rubrik sind alphabetisch sortiert einige häufiger eingesetzte Medikamente aufgeführt, ohne dass ganze Medikamentenkategorien abgehandelt werden.

NRTIs/NNRTIs

	3TC	ABC	DDI	D4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Alendronat	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Allopurinol	+	+	☹ ¹	+	+	+	+	+	+	+	+
Ambrisentan	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Bosentan	+	+	+	+	+	+	+ ²	☹	☹	☹ ³	☹
Budesonid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cholecalciferol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dexamethason	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹ ⁵
Ibandronat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Iloprost	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Pamidronat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Raloxifen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Phenprocoumon	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ⁴	☹	+
Prednison	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Sitaxsentan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Strontium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Theophyllin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+	☹
Torasemid	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Warfarin	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+

¹ DDI-Spiegel ↑ ² Cave: Hb-Abfall ³ Cave: Lebertoxizität ⁴ Marcumar wahrscheinlich ↑ ⁵ Abfall RPV

PIs/ Entry-/Integrasehemmer

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Alendronat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allopurinol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ambrisentan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bosentan ¹	☹ ²	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Budesonid	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Cholecalciferol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dexamethason	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Ibandronat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Iloprost	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pamidronat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Phenprocoumon	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Prednison	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Raloxifen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sitaxentan	☹	☹	+	+	+	+	☹	+	☹	+
Strontium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Theophyllin	☹	☹	+	+	☹	+	+	☹	+	+
Torasemid	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Warfarin	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+

¹ Nach einer FDA-Warnung muss Bosentan bei Kombination mit PIs angepasst werden

² Bosentan ist kontraindiziert mit ungeboostertem ATV.

Literatur

Bartlett JG; Pocket Guide Adult HIV/AIDS Treatment 2008-09. www.hopkins-hivguide.org

Fachinformationen: Aptivus®, Atripla®, Celsentri®, Combivir®, Crixivan®, Emtriva®, Edurant®, Epivir®, Eplivera®, Fuzeon®, Intelence®, Invirase®, Isentress®, Kaletra®, Kivexa®, Norvir®, Prezista®, Retrovir®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Viracept®, Viramune®, Viread®, Zerit®, Ziagen®.

Pocket guide to pharmacokinetic interaction profiles of ritonavir boosted PIs; October 2008, Boehringer Ingelheim
www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Antiretroviral%20Therapy/ch19_pt2_Drug-Drug_Interactions.aspx

www.hiv-druginteractions.org

www.hivinsite.org

www.ifi-interaktions-hotline.de

www.uptodate.org

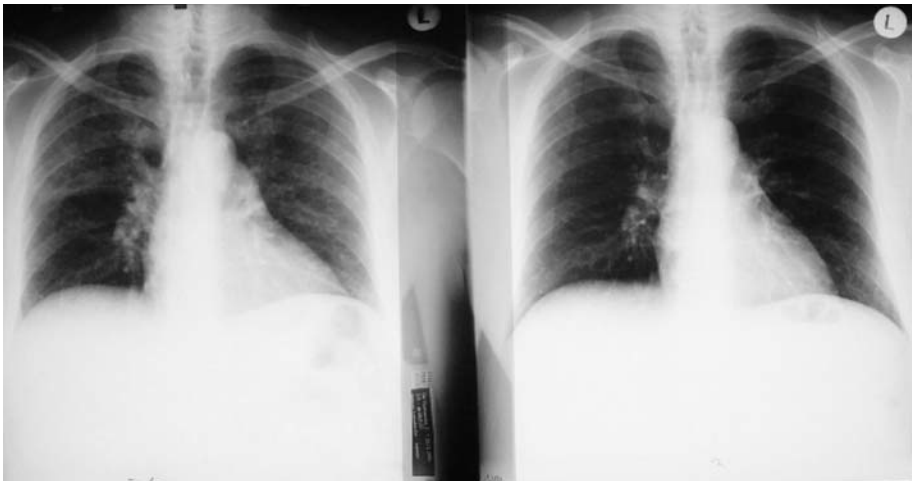
www.dosing-gmbh.de Wechselwirkungs-Check (Dosing-GmbH)



1



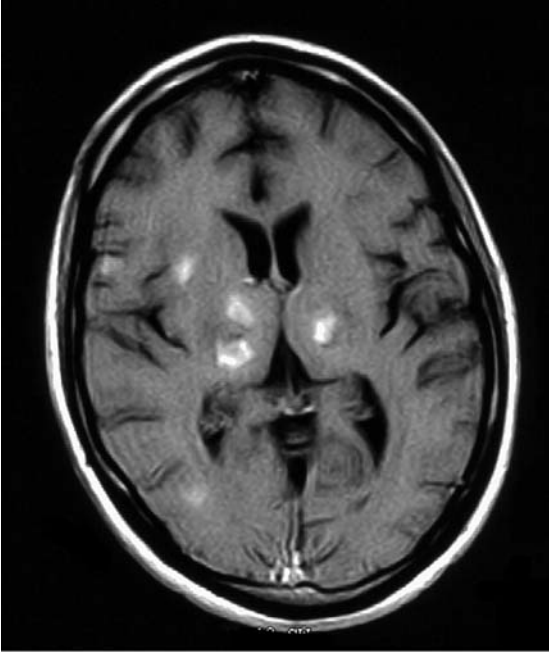
2



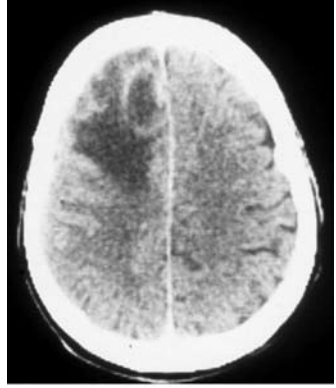
3

Tafel 1. Pneumocystis-Pneumonie

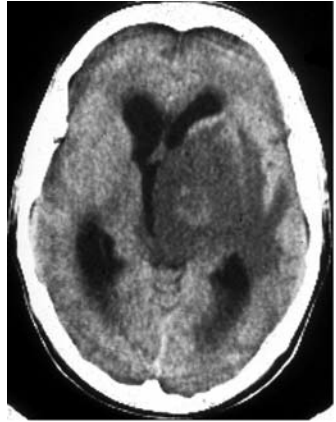
1. Rö-Thorax mit diffusen interstitiellen Infiltraten. Patient ist intubiert und beatmet.
2. CT-Thorax.
3. Befund vor und drei Wochen nach Cotrimoxazol-Therapie.



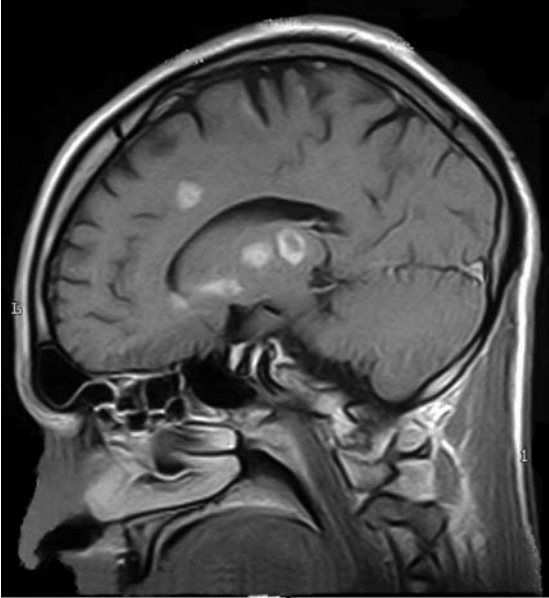
1



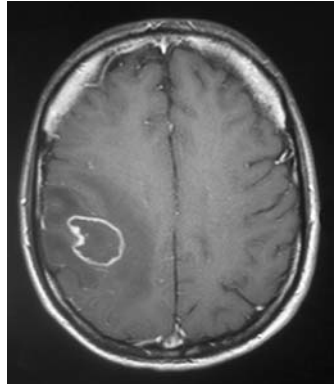
3



4



2



5

Tafel 2. Zerebrale Toxoplasmose

1 und 2. MRT Kopf in 2 Ebenen. Multiple, kleine Läsionen.

3. Solitäre Läsion mit typischem ringförmigen Kontrastmittelenhancement (CCT).

4. CCT mit großer solitärer Läsion mit ausgeprägtem Begleitödem.

5. MRT mit ebenfalls solitärer Läsion. Das MRT ist sensitiver als das CCT.



1



2



3



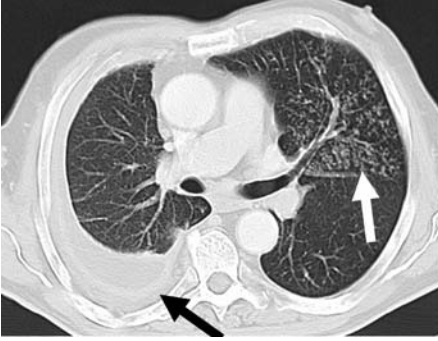
4



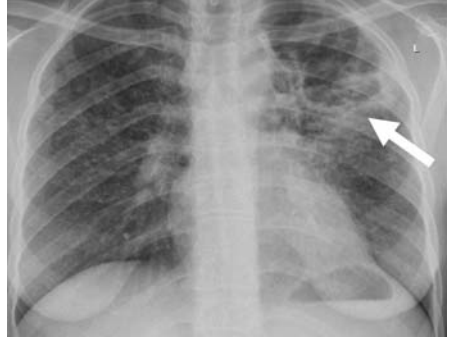
5

Tafel 3. Herpes simplex und Herpes zoster-Infektionen

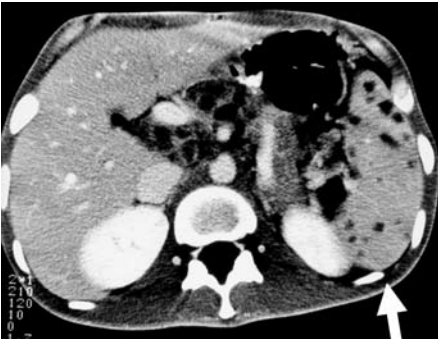
1. und 2. Therapierefraktäre Herpes simplex-Infektion bei massivem Immundefekt (1), Abheilung erst unter mehrwöchiger Foscarnet-Therapie (2).
3. Herpes Zoster am rechten Arm mit Hämorrhagien.
4. und 5. Herpes Zoster thorakal vor Behandlung und (ausgeheilt) drei Wochen später.



1



2



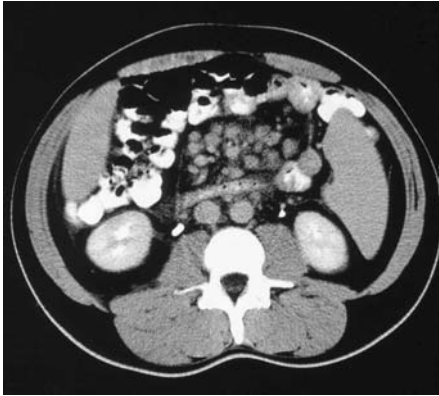
3



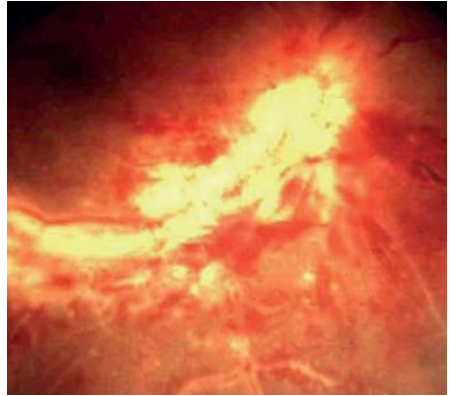
4

Tafel 4. Tuberkulose, verschiedene Manifestationsformen

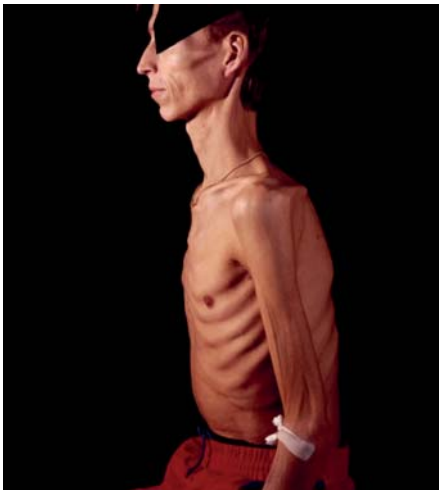
1. Tuberkulöse Pleuritis mit Pleuraerguss rechts. „Tree-in-bud“ Phänomen links als Zeichen bronchogener Streuung und Krankheitsaktivität.
2. Kaverös-exsudative Tuberkulose linker Oberlappen. Noduläre Infiltrationen rechts.
3. Tuberkulose mit Milzbeteiligung.
4. Abszedierende Lymphknoten-Tuberkulose im Rahmen eines IRIS.



1



2



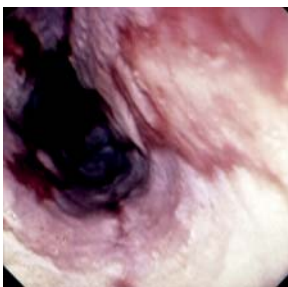
3



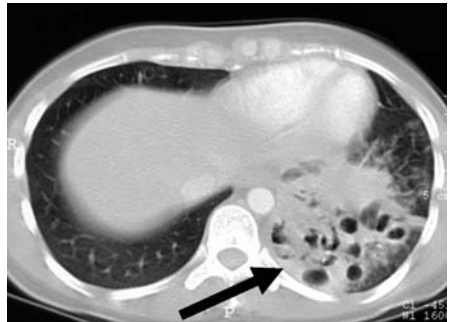
4



5



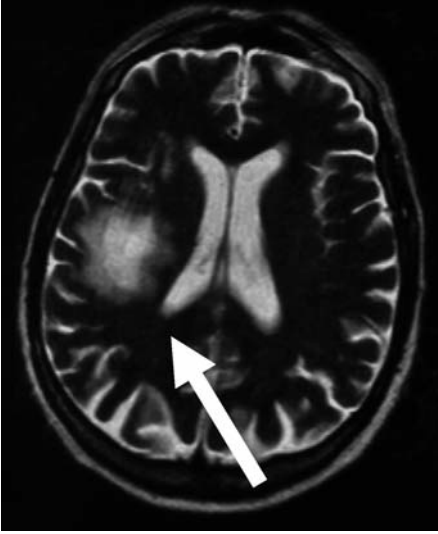
6



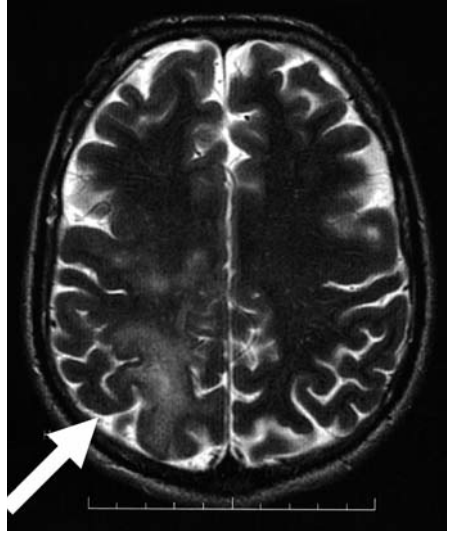
7

Tafel 5. Verschiedene AIDS-Erkrankungen.

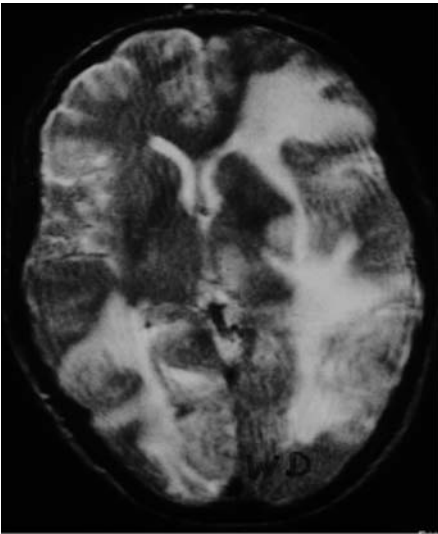
1. CT Abdomen mit multiplen Lymphknoten bei Infektion mit *M. avium* complex.
2. Funduskopie bei CMV-Retinitis.
3. Wasting-Syndrom.
4. und 5. Kutane Infektion mit *Penicillium marneffii* (nicht AIDS-definierend, aber in Südostasien häufig!).
6. Soor-Ösophagitis.
7. CT Thorax bei pulmonaler Kryptokokkose.



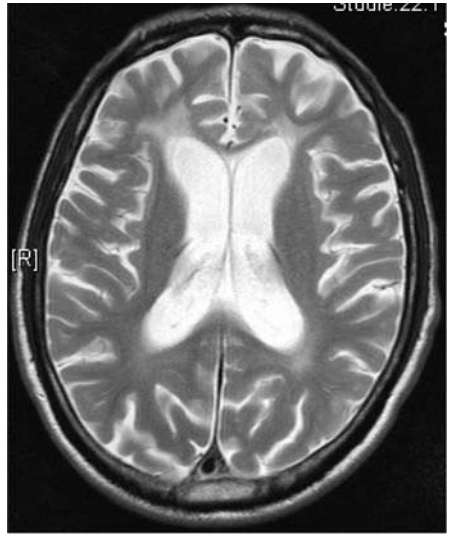
1



2



3



4

Tafel 6. PML und HIV-Enzephalopathie

1. und 2. MRT mit typischen, noch relativ diskreten PML-Läsionen, in Abbildung 2 ist in der occipitalen Läsion die Aussparung der grauen Substanz sehr charakteristisch.
3. Ausgeprägter Befund bei PML im MRT.
4. Axiales T2-gewichtetes MRT eines 60-jährigen Pat. mit HIVe. Geringe Atrophie, Hyperintensitäten am rostralen und kaudalen Ende der Cella media des Seitenventrikels. Recht typisch aber keinesfalls spezifisch oder pathognomonisch für die HIVe.



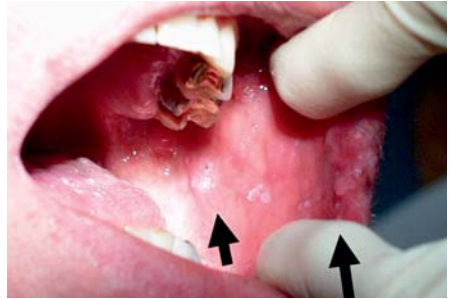
1



2



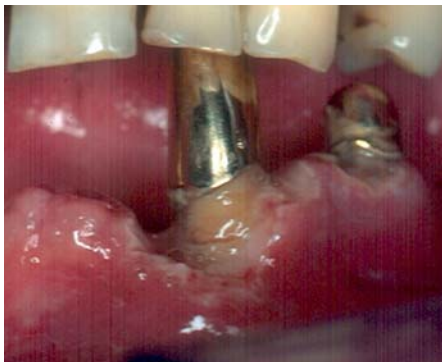
3



4

Tafel 7. Candidosen, orale Manifestationen bei HIV-Patienten

1. Ausgeprägte orale Candidose (Mundsoor).
2. OHL, typische, nicht abstreifbare Beläge an den Zungenrändern.
3. Solitäre orale Warzen auf dem Zungenrücken.
4. Solitäre orale Warzen in der Wangenschleimhaut und im Mundwinkel.



1



2



3



4



5

Tafel 8. Weitere orale Manifestationen bei HIV-Patienten

1. Nekrotisierende ulzerierende Parodontitis an den Zähnen 33 und 35.
2. Lineares Gingivaerythem an der vestibulären Gingiva.
3. Generalisierte chronische Parodontitis.
4. Disseminierte orale Warzen an der vestibulären Gingiva.
5. Orale Ulzera vestibulär an Zahn 37.



1



2



3



5



6



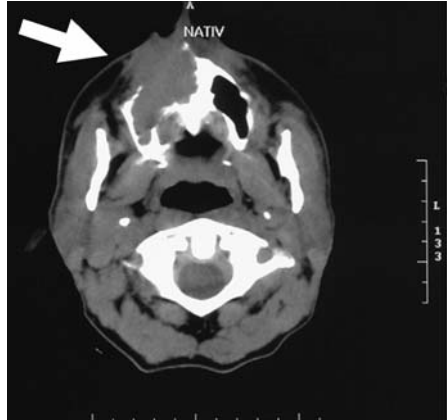
4

**Tafel 9. Kaposi-Sarkom,
verschiedene Manifestationen**

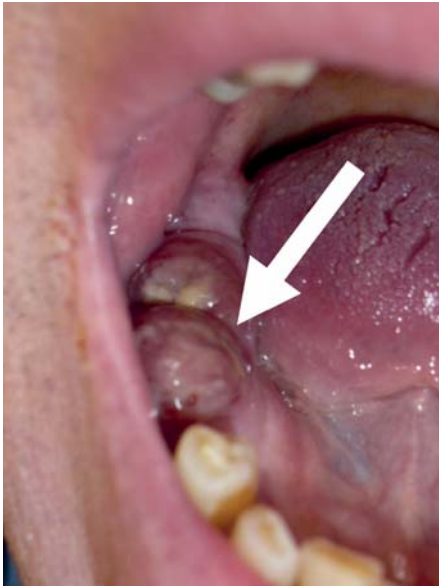
1. Mukokutan, am harten Gaumen (häufig auch intestinaler Befall!).
2. Kutan, lokalisiert.
3. Kutan, disseminiert.
4. Ausgedehnter plattenartiger Befall in der Leiste, hier oft mit begleitendem Lymphödem der betroffenen Extremität.
5. Befall der Konjunktiva.
6. Befund am Finger, Abflusstau.



1



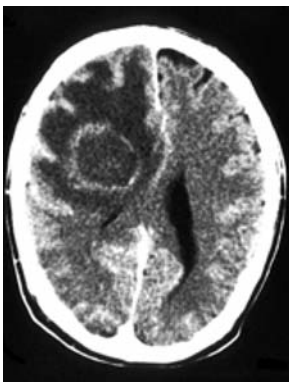
2



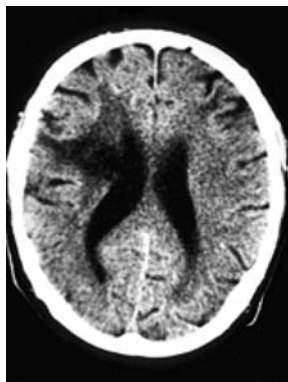
3

Tafel 10. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

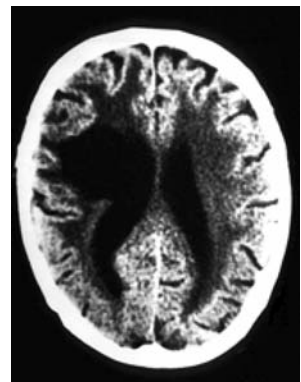
1. Burkitt-Lymphom, sehr rasch wachsend, mit Verdrängung der Trachea.
2. Zentroblastisches NHL, destruierend im Bereich der Nase.
3. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity (seltener Subtyp, kommt praktisch nur bei HIV-Infektion vor).
4. Primäres ZNS-Lymphom, große solitäre Läsion mit Kontrastmittelenhancement.
5. Der gleiche Patient, nach Schädel-Radiatio, komplette Remission.
6. Der gleiche Patient, knapp drei Jahre später, inzwischen dement, wahrscheinlich auf dem Boden einer Strahlentoxizität, deutliche Atrophie.



4



5



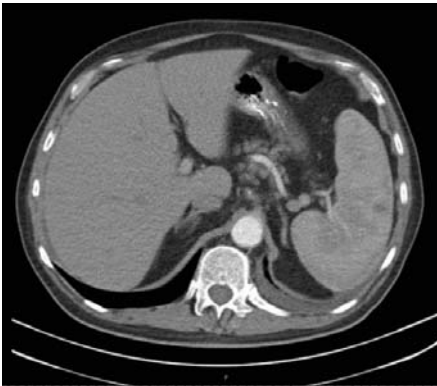
6



1



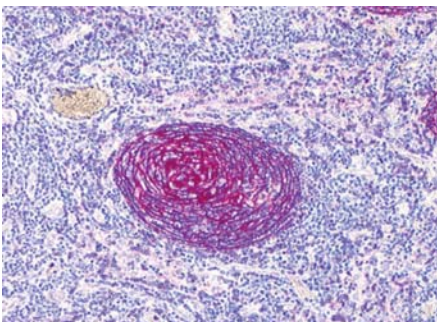
2



3



4



5

Tafel 11. Morbus Hodgkin, Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)

1 und 2. Morbus Hodgkin mit typischer zervikaler Manifestation, vor und nach Chemotherapie (komplette Remission).

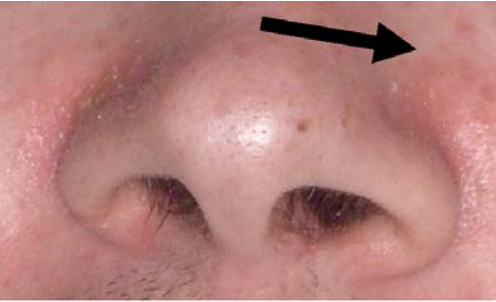
3. MCD mit Hepatosplenomegalie im CT-Abdomen.

4. MCD, große aufgequollene Milz (Autopsie)

5. MCD, charakteristisches histologisches Bild eines Keimzentrums mit zwiebelschalenartiger Schichtung.



1



2



4



3

Tafel 12. Wichtige Hautbefunde

1. Typisches, makulöses, stammbetontes, nicht juckendes Exanthem im Rahmen einer akuten HIV-Infektion.
2. Seborrhoische Dermatitis (wichtige Marker-Erkrankung!) mit fettig-gelber Schuppung.
3. Disseminierter Rash bei Nevirapin-Allergie, hier trotz des ausgeprägten Befunds übrigens ohne Schleimhautbeteiligung).
4. Typischer, stammbetonter Rash 12 Tage nach Beginn mit Nevirapin.



1



2



3



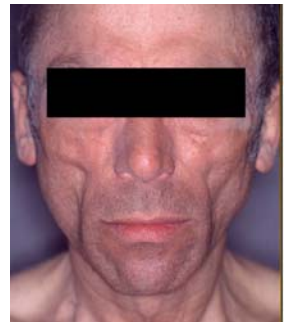
4



5



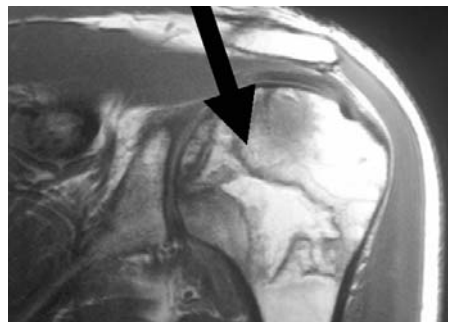
6



7

Tafel 13. Nebenwirkungen antiretroviraler Therapien.

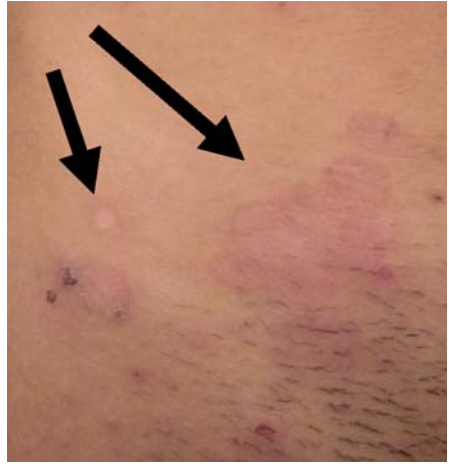
1. und 2. Lipodystrophie mit Vermehrung des nuchalen Fettgewebes (Buffalo Hump).
3. Serumprobe eines Patienten mit einer Hypertriglyceridämie > 3000 mg/dl.
4. Lipoatrophie an den Extremitäten mit beinahe komplettem Verlust des subkutanen Fettgewebes und Hervortreten der oberflächlichen Venen.
5. und 6. Ausgeprägte Lipodystrophie, Akkumulation des viszeralen Fettgewebes.
7. Lipoatrophie, Verlust des bukkalen Fettgewebes.
8. Avaskuläre Knochennekrose des Humerus.



8



1



2



3



4



5

**Tafel 14. Lues. Achtung:
Häufige Indikatorerkrankung!**

1. Palmoplantare Beteiligung.
2. Sehr vielgestaltiges Bild re abdominal/re Leiste.
3. Primäraffekt mit Ulcus durum.
4. Ulcus durum perianal.
5. Typisches, blasses, nicht juckendes Lues-Exanthem.



1



2



3



4



5



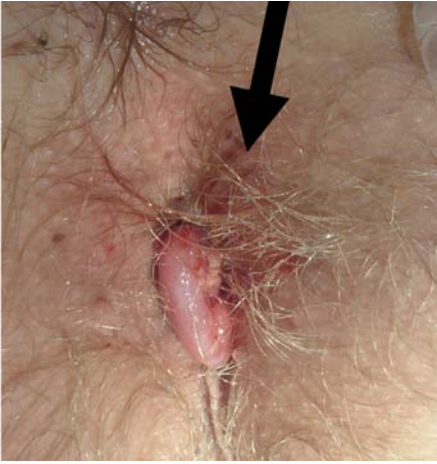
6



7

Tafel 15. HPV-bedingte Erkrankungen

1. Condylomata acuminata, anal.
2. Condylomata acuminata, genital.
3. Bowenoid Papulose.
4. HIV-Patient, Vorstellung wegen „Marisken“.
Diagnose: In allen Läsionen Anale intraepitheliale Neoplasie III. Grades (AIN III).
5. HIV-infizierte Frau, die sich mit „Hämorrhoiden“ vorstellt (vom Hausarzt mit Faktu-Salbe behandelt).
Diagnose: Analkarzinom pT2.
6. Verruköses Analkarzinom, aus dem Analkanal prolabierend.
7. Fadendrainage wegen Fistel/Abszess.
Analkarzinom/AIN III.



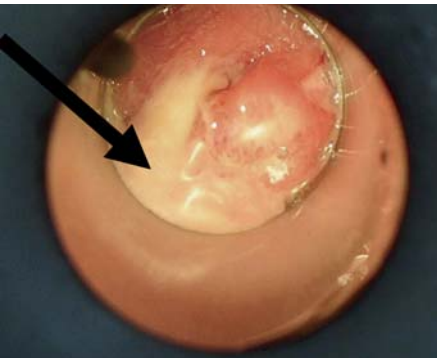
1



2



3



4

Tafel 16. Andere entzündliche proktologische Befunde

1. HIV-Patient mit seit drei Wochen wachsendem Tumor. Chlamydienproktitis! Histologisch kein Analkarzinom, Abstrich auf Chlamydien positiv.
2. Anale CMV-Infektion mit extrem schmerzhaften Ulzera.
3. Anale HSV-Infektion, ebenfalls sehr schmerzhaft Ulzera.
4. Eitrige Gonokokken-Proktitis.

Stichwortverzeichnis

3

3TC70, 712

A

Abacavir67, 712

Abacavir-HSR273

Aciclovir.....380, 713

Adefovir115

Adhärenz173

AG-001859.....119

Agenerase *siehe Amprenavir*

AIDP.....678

AIN451, 498

Aktinomyzeten416

Akute Hepatitis C543

Akute HIV-Infektion50

Alkohol177

Allergien273

Alovudin.....115

AMD 11070124

AMD 3100124

AMD 3465124

Amdoxovir.....113

Amikacin366

AMNOG111

Amphetamine.....177

Amphotericin B.....714

Amprenavir.....88

Anale Beschwerden461

Anale intraepitheliale Neoplasie *siehe AIN*

Analkarzinome438, 451

Anämie unter ART.....275

Anämie462

Ancriviroc127

Antidepressiva690

Antidepressiva, Interaktionen757

Antipsychotika692

Apten, orale.....588

Aplaviroc127

APOBEC3G24

Aprepitant.....124

Apricitabine113

Aptivus *siehe Tipranavir*

Arthralgien647

Arthritis647

Arzneimittelreaktionen586

Aspergillose.....409

Asthma bronchiale643

Atazanavir88, 185, 714

Atazanavir, Wechsel auf198

ATC *siehe Apricitabine*

Atevirdine118

Atovaquon715

Atripla183, 716

Attachment-Inhibitoren.....120

Atypische Mykobakteriose376

Avaskuläre Knochennekrose271, 658

AVX-754 *siehe Apricitabine*

Azithromycin.....716

AZT68, 717

B

Bakterielle Pneumonien389

Bakterielle Vaginose495

Bartonella quintana.....410

Basallzellkarzinome590

Bazilläre Angiomatose410

BCH-10652115

Begleiterkrankungen176

Berlin-Patient134, 149, 230

Berufliche Exposition6, 19

Bevirimat131

BIRL355118

BIT-225.....132

Blips142

Blutungsneigung276

BMS-488043.....120

BMS-663068, 626529120

BMS-707035130

BMS-806.....127

Boceprevir.....545, 717

Boosterung.....87

Brecanavir.....119

Bronchialkarzinome453

Budding22

Burkitt-Lymphome433

C

Calanolide A118

Candidosen.....357

Cannabis.....136

Capravirin (AG1549)118

Capromycin366

Castleman's Disease *siehe M. Castleman*

CCRS.....28

CCRS-Antagonisten.....99

CD4-Rezeptor26

CD4-Schwellenwerte338

CD4-Zellen bei Kindern527

CD4-Zellen9, 26, 143, 243

Entry-Inhibitoren, Resistenzen	322	Glomerulonephritis.....	568
Epidemiologie.....	11	Gonorrhoe.....	606
Epivir <i>siehe 3TC</i>		gp120, gp41.....	23
Eradikationskonzepte.....	149	GS-7340.....	115
Erektile Dysfunktion	697	GS-9350 <i>siehe Cobicistat</i>	
Erhaltungstherapien.....	208, 222	GSK-1349572 <i>siehe Dolutegravir</i>	
Erstgespräch.....	458	GSK-364735	130
Erythropoetin	726	GSK-744.....	130
ESN-196	123	GW-420867X, GW-8248	118
Ethambutol.....	366, 727	GW-5634.....	118
Etravirin.....	81, 727	Gynäkologie	493
Eviplera.....	82, 728		
Exanthem	463		

F

Fanconi-Syndrom.....	571
Feigwarzen <i>siehe Condylomata</i>	
Fettabsaugung.....	290
Fibrate.....	289
Fieber	464
Fluconazol	730
Fluconazol, Resistenzen	358
Follikulitiden	589
Fosaltudine.....	114
Fosamprenavir.....	90, 185, 729
Foscarnet.....	729
Fozivudine.....	115
Frauen	490
Früherkennung.....	427, 450
FTC.....	70, 725
Functional Cure.....	149
Fusion	29
Fusions-Inhibitoren.....	104, 127
Fuzeon <i>siehe Enfuvirtide</i>	

G

gag (Gen).....	23
Gag-Polymorphismen	132
Ganciclovir	731
Gastrointestinale Beschwerden	264
GBV-C-Infektion.....	559
G-CSF, GM-CSF.....	134, 731
Gelbfieber-Impfung.....	473
Gender-Aspekte	490
Generika-Kombinationen.....	112
Genom	23
Genotypischer Resistenztest.....	304
Geschichte der HIV-Therapie	60
Geschmacksveränderung	464
Gewichtsverlust	464
GFR-Berechnung.....	565
Gicht.....	648
Gingivitis	620

H

Hämophilie.....	2
HAND	669
Hauterkrankungen	584
HBV-Infektion	552
HDAC-Inhibitoren.....	152
Heilung	149
Hepatitis A-Impfung.....	472
Hepatitis B, Koinfektion.....	552
Hepatitis B-Impfung.....	472, 554
Hepatitis C, Koinfektion	540
Hepatotoxizität unter ART	266
Herpes genitalis	495
Herpes labialis	619
Herpes simplex	257, 380
Herpes zoster	383
Herzinsuffizienz.....	631
Herzrhythmusstörungen	633
Herztransplantation	581
HGS004.....	123
HHV-8.....	419, 444
Histon-Deacetylase-Hemmer.....	152
Histoplasmose	411
Historie	60
HIVAN.....	567
HIV-assoziierte Nephropathie <i>siehe HIVAN</i>	
HIV-assoziierte neurokognitive Störung	<i>siehe HAND</i>
HIV-Demenz	669
HIV-Enzephalopathie <i>siehe HAND</i>	
HIVID <i>siehe DDC</i>	
HIV-Myelopathie	674
HIV-Test	15
HIV-Test, Rechtliche Grundlagen	20
HLA-B5701-Screening.....	273
HLA-System	35
HMG CoA Reduktasehemmer <i>s. Statine</i>	
Hodentumore	452
Hodgkin-Lymphom.....	441
HPV	451, 497, 585, 594

HPV-Impfung.....	473
HSR auf Abacavir.....	68, 273
HTLV-1.....	2
Humane Papillomviren <i>siehe HPV</i>	
Humorale Immunantwort.....	38
Husten.....	465
Hydroxyurea.....	134
Hyperlaktatämie.....	300
Hypersuszeptibilität.....	222
Hyperurikämie.....	648
Hypophosphatämie.....	572

I

Ibalizumab.....	121
IDEAL-Studie.....	168
IDX-899.....	118
IGRA.....	370
Ikterus.....	465
Immunkonstruktionssyndrom.....	400
Immuntherapien.....	133
Impfung, präventiv.....	45
Impfungen.....	469
Impfungen, postexpositionell...470, 476	
Incivo <i>siehe Telaprevir</i>	
Indinavir.....	90, 732
Indinavir, Nebenwirkungen.....	587
Induktionstherapien.....	189
Infektiöse Mononukleose.....	51
Influenza.....	471
Injection Side Reactions.....	274, 587
Inkubationszeit.....	50
Insulinresistenz.....	282
Insulin-Sensitizer.....	289
Integrasehemmer.....	107, 128, 185
Integrasehemmer, Resistenzen 301, 314, 321	
Integration viraler DNA.....	107
Intelence <i>siehe Etravirin</i>	
Intensivierungsstudien.....	150
Interaktionen.....	177, 751
Interferon als HIV-Therapie.....	134, 152
Interferon bei HCV.....	540
Interferon bei KS.....	421
Interferon.....	732
Interleukin-2.....	133
Interleukin-7, -12.....	135
Invirase <i>siehe Saquinavir</i>	
IRIS.....	400
IRIS, kutanes.....	589
Isentress <i>siehe Raltegravir</i>	
Isoniazid.....	366, 733
Isosporiasis.....	412
Itraconazol.....	734

J

JE-2417.....	119
--------------	-----

K

Kaletra <i>siehe Lopinavir</i>	
Kaposi-Sarkom.....	419
Kardiale Komplikationen.....	636
Kardiovaskuläres Risiko.....	282
Kick and Kill-Strategie.....	151
Kinder, ART.....	525
Kinderwunsch.....	502
Kivexa.....	72, 734
Knochenerkrankungen.....	652
Kokzidioidomykose.....	413
Komorbidität.....	176
Kontrazeption.....	494
Kopfschmerz.....	466
Korezeptorantagonisten.....	97, 122
Koronare Herzerkrankung.....	629
Kortikosteroide.....	136
Kosten der Therapie.....	65
KP-1461.....	115
Krampfanfall.....	466
KRH-3955, -3140.....	124
Kryptokokken.....	394
Kryptokokken-IRIS.....	401
Kryptosporidien.....	392
Kutane Mykosen.....	589
Kynostatin.....	119

L

L-870810.....	130
Laktatazidose.....	276, 300
Lamivudine <i>siehe 3TC am Anfang</i>	
Langzeittoxizitäten.....	197, 231
Langzeitüberleben.....	37
Late Presenter.....	164
Latente Reservoirs.....	150
Latente Tuberkulose.....	370
Lebertransplantation.....	579
Leishmaniasis.....	414
Lersivirin (UK 453,061).....	117
Linezolid.....	367
LIP.....	643
Lipodystrophie.....	197, 280
Liposomales Daunorubicin.....	421
Liposomales Doxorubicin.....	421
Lobucavir.....	115
Lodenoosin (FddA).....	115
Lokaltherapie bei CMV.....	354
Long-Term-Non-Progressor.....	37
Lopinavir.....	91, 185, 735
Loviride.....	118

LTR circles.....	151
LTR-Regionen	31
Lues	601
Lymphadenopathie	466
Lymphogranuloma venerum	608
Lymphoide interstitielle Pneumonie	643

M

MAC.....	376
Malaria.....	481, 483
Maligne kutane Lymphome.....	589
Maligne Lymphome	426
Maligne Melanome	590
Maraviroc.....	100, 735
Masern	483
Masern-Impfung.....	472
Maturations-Inhibitoren	131
MDR-Tuberkulose	371
MDR-Viren.....	215
Medikamentenübersicht	64
Mega-HAART	151, 222
Meldepflicht	19
Metabolisches Syndrom	282
Metformin	289
Mikrobizide.....	258
Mikrosporidien	415
Miliartuberkulose	363
Mitochondriale Toxizität.....	294
MIV-150	118
MIV-210, -310	115
MK 0518 <i>siehe Raltegravir</i>	
Mollusca contagiosa	591
Monitoring der ART	239
Monotherapien	188, 208
Morbus Basedow.....	402
Morbus Castleman	444
Morbus Hodgkin	441
Morbus Reiter	593
Morphologie von HIV	23
Moxifloxacin	367
Mozenavir.....	119
MPC-9055.....	132
MTB <i>siehe Tuberkulose</i>	
Multi-Drug-Resistenz.....	316
Multiresistente Viren.....	215
Multizentrischer M. Castleman	444
Mundsoor	357
Murabutide.....	136
Mutter-Kind-Prophylaxe	516
Mycobakterielle IRIS.....	400
Mycobacterium avium complex <i>siehe</i> MAC	
Mycobacterium kansasii.....	376
Mycophenolat	136

Myelopathien	674
Myokardinfarkt	68, 282, 629
Myopathie	649

N

Nachtschweiß.....	467
Nadelstichverletzung.....	19
Natürlicher Verlauf.....	7
Nebenwirkungen.....	196, 264
nef (Gen)	23
Nelfinavir.....	91, 736
Nephrolithiasis	570
Nephropathie	564
Nephroprotektion	564
Nephrotoxizität	71, 269
Neugeborene, Diagnostik.....	18
Neuroleptika	692
Neutralisierende Antikörper.....	40, 45
Nevirapin.....	79, 183, 737
Nevirapin, Nebenwirkungen.....	267
NHL	426
Nicavir	115
Nicht-AIDS-definierende Malignome	
<i>siehe NADM</i>	
Niereninsuffizienz	573
Nierentransplantation	579
Nikotinsäure	289
NNRTI-Allergie	273
NNRTIs	78, 117, 183
NNRTIs, Resistenzen	310, 316
NNRTI-Überempfindlichkeit	222
Nokardien.....	416
Non-ADMs.....	449
Non-Hodgkin-Lymphome.....	426
Norvir <i>siehe Ritonavir</i>	
NRTI-Backbone.....	71
NRTIs	66
NRTIs, Resistenzen	310, 314
Nuke-Backbone.....	71
Nuke-Sparing.....	187, 200
Nukleosidanaloga	66
Nukleosidanaloga, neue	113

O

Ödeme	467
OHL	357, 591, 619
Opportunistische Infektionen	338
Orale Candidose.....	357, 618
Orale Erkrankungen	618
Orale Hairy-Leukoplakie <i>siehe</i> OHL	
Orales Glucosetoleranztest	286
Organtransplantation.....	578
Osteomalazie	652

Osteomyelitis.....	658	Prime Boost-Verfahren	48
Osteoporose, Osteopenie	272, 653	Pro-140	123
P			
p24.....	23	Pro-542	127
PA1050040.....	132	Progressionsrisiko	159
PA-457 <i>siehe Bevirimat</i>		Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie <i>siehe PML</i>	
Paclitaxel bei KS	421	Proteasehemmer.....	87, 119, 184
Pädiatrie.....	525	Prothionamid	367
Pankreatitis.....	69	Prurigo nodularis.....	592
Panobinostat.....	152	Pruritus	592
Papulöse Dermatosen.....	591	Psoriasis vulgaris.....	592
Parästhesien.....	467	Psychiatrische Erkrankungen	689
PCP bei Kindern	535	Psychosen.....	691
PCP	340	Pulmonale Hypertonie	634
PCP, Niereninsuffizienz	574	Pulmonale Komplikationen	640
PDE-5-Inhibitoren	701	Pyrazinamid.....	366
Penicillium marneffeii.....	416	Pyrimethamin.....	739
Pentamidin	738	Q	
PEP	704	QUAD-Pille	111, 129
Perikarderguss.....	632	Quadruple-Nuke	186
Periphere Polyneuropathie.....	270, 678	QUALY	66
Persönlichkeitsstörungen	694	Quantiferon-TBC-Test	370
PF-03716539	112	R	
PF-232798.....	123	R5-Viren.....	98
Phänotypischer Resistenztest	304	Racivir	115
Pharmakoenhancer	111	Radikulitis.....	681
Phosphazid	115	Raltegravir	108, 185, 739
PIs, Resistenzen	311, 317	Raltegravir, Intensivierung.....	151
Pityriasis versicolor.....	591	Rauchen	641
PKEs	111	RDEA-806	117
PL-100.....	119	Reaktive Arthritis.....	647
Plasmaspiegel <i>siehe TDM</i>		Reifungshemmer	131
PML.....	385	Reiseimpfungen.....	481
PML-IRIS	401	Reisen.....	480
Pneumocystis-Pneumonie.....	340	Reiter-Syndrom.....	647
Pneumocystis-Resistenzen.....	344	Remune.....	136
Pneumokokken-Impfung	471	Replikationszyklus.....	26
Pol (Gen)	31	Reproduktionsmedizin	504
POL3026	124	Rescriptor <i>siehe Delavirdin</i>	
Poly-L-lactic acid (New Fill)	289	Resistenz, Transmission.....	312
Polyradikulitis.....	681	Resistenzen	304
Postexpositionsprophylaxe	704	Resistenzmechanismen	310
Postnatale Prophylaxe.....	519	Resistenztabellen	325
PPL-100.....	119	Retrovir <i>siehe AZT</i>	
Präexpositionsprophylaxe.....	258, 506	rev (Gen).....	23
Prävention	251	Reverse Transkriptase	30
Predict-Studie.....	68	Reyataz <i>siehe Atazanavir</i>	
PrEP.....	258, 506	Rhodokokken	417
Prezista <i>siehe Darunavir</i>		Ribavirin	544, 740
Primäre ZNS Lymphome	439	Rifabutin.....	366, 741
Primärtherapie.....	171	Rifampicin	366, 741
Primary-Effusion-Lymphom	434		

Rilpivirin.....	82, 742	Streptomycin.....	366
Risikoschwangerschaft.....	519	Sulfadiazin.....	744
Ritonavir.....	92, 743	Sustiva <i>siehe Efavirenz</i>	
Rituximab.....	431, 446, 666	Switch-Studien <i>siehe Umstellung</i>	
RKI Angaben.....	12	Syphilis.....	601
Routine-Labor.....	246	Systemischer Lupus erythematodes	651
RV144-Impfstudie.....	48		

S

S-1360.....	130
Salmonellen-Septikämie.....	398
Salvage-Therapie.....	215
Saquinavir.....	92, 185, 743
Sarkoidose.....	402, 651
SCH532706.....	123
Schaukeltherapie.....	74, 188
SCH-C.....	127
SCH-D <i>siehe Vicriviroc</i>	
Schnelltests.....	17
Schwangerschaft.....	510
Seborrhoische Dermatitis.....	593
Sehstörungen.....	468
Serokonversion.....	50, 51
Serosorting.....	251
Sexuell übertragbare Erkr. <i>siehe STDs</i>	
Sexuelle Dysfunktion.....	697
Shedding.....	22
Shigellen.....	613
Short interfering RNA.....	29
Sifuvirtide.....	127
Sildenafil.....	701
SIV.....	11
Skabies.....	594
SMART-Studie.....	233
Soor-Ösophagitiis.....	357
SP01A.....	127
SPD-754 <i>siehe Apricitabine</i>	
SPD-756 (BCH-13520).....	115
Speicheldrüsenerkrankungen.....	620
SPI-256.....	119
SPI-452.....	112
Splenektomie.....	447
Stadien der HIV-Infektion.....	10
Stammzelltransplantation.....	98, 434
Stampidin.....	115
Statine.....	288
Statine, Interaktionen.....	763
Stavudine <i>siehe D4T</i>	
Steatosis hepatis.....	295
STEP-Studie.....	47
Sterilizing Cure.....	149
Stomatitis.....	619
Strangtransfer-Inhibitoren.....	107

T

T-1249, T-649.....	127
T-20 <i>siehe Enfuvirtide</i>	
Tacrolimus.....	580
Tadalafil.....	701
TAK-652 <i>siehe Cenicriviroc</i>	
TAK-799, TAK-220.....	127
TAMs.....	314
tat (Gen).....	23
TBC <i>siehe Tuberkulose</i>	
TBR-652 (TAK-652) <i>siehe Cenicriviroc</i>	
TDM <i>siehe Therap. Drug Monitoring</i>	
Telaprevir.....	545, 745
Telzir <i>siehe Fosamprenavir</i>	
Tenofovir.....	70, 746
Tenofovir, Nephrotoxizität.....	269
Tenofovir, Wechsel auf.....	200
Test and Treat.....	253
Testosteron.....	407, 702
Testverfahren.....	15
Tetanus-Impfung.....	471
TH1 und TH2.....	38
Thalidomid.....	447
THC.....	136
Therap. Drug Monitoring.....	247
Therapiebeginn.....	158
Therapieerfolg.....	139
Therapiepausen.....	222, 228
Therapieversagen.....	139, 206
Therapieziele.....	139
Thiazolidine.....	289
Thoraxschmerz.....	468
Thrombozytopenie.....	468, 664
Thymidinanaloga ersetzen.....	199
Tipranavir.....	92, 747
TMC-120 (Dapivirin).....	118
TMC-114 <i>siehe Darunavir</i>	
TMC-125 <i>siehe Etravirin</i>	
TMC-126.....	119
TMC-278 <i>siehe Rilpivirin</i>	
TNX-355 <i>siehe Ibalizumab</i>	
Todesursachen.....	147
Toxoplasmose, Niereninsuffizienz.....	575
Toxoplasmose, zerebrale.....	347
Transmission.....	5, 704

Transmissionsprophylaxe.....516
 TRI-999, -1144127
 TRIM5 alpha30
 Triple Nuke, Erhaltung.....209
 Triple-Class-Failure215
 Triple-Nuke186
 Trizivir.....748
 Trizyklische Antidepressiva690
 Tropismus-Shift99
 Tropismus-Test.....98, 308
 Truvada72, 748
 Trypanosoma cruzi418
 Tuberkulin-Hauttest364
 Tuberkulose bei Kindern535
 Tuberkulose360
 Tuberkulostatika360

U

Übelkeit unter ART.....264
 Übertragung.....704
 Übertragungsrisiko5
 Übertragungswege4
 UK 453,061 *siehe Lersivirin*
 Ulcus molle.....608
 Umgebungsimpfung.....469
 Umstellung.....196, 206
 UNAIDS Angaben.....12
 Uridin299

V

Vaginose495
 Vakzine, präventiv.....45
 Vakzinierung.....469
 Valganciclovir.....353, 423, 446, 749
 Valproinsäure.....152
 Vardenafil701
 Varizella-Impfung.....473
 Vaskulitis650
 Vicriviroc122
 Victrelis *siehe Boceprevir*

Videx *siehe DDI*
 vif (Gen)24
 Viracept *siehe Nelfinavir*
 Viraler Setpoint9, 54
 Viramune *siehe Nevirapin*
 Viread *siehe Tenofovir*
 Virip127
 Virologischer Setpoint.....228
 Virtueller Phänotyp.....307
 Viruslast.....9, 139, 145, 239
 Viruslast, bei Pausen.....228
 Viruslast, Methoden240
 Vitamin D-Mangel.....657
 Voriconazol.....750
 Vorinostat152
 Vorsorge, gynäkologisch493
 vpr, vpu (Gene)24
 Vulvovaginale Candidose.....496

W

Wachstumshormon, HGH289, 407
 Warzen.....594
 Wasting-Syndrom406
 Wildtyp-Shift231

X

X4-Viren98
 Xerodermie.....595

Z

Zalcitabine *siehe DDC*
 Zelluläre Immunantwort.....37
 Zerebrale Toxoplasmose347
 Zerit *siehe D4T*
 Zervixkarzinom483
 Ziagen *siehe Abacavir*67
 Zidovudine *siehe AZT*
 Zirkumzision.....256
 Zytomegalie *siehe CMV*
 Zytotoxische T-Zellen.....37

Bildernachweis Bildtafeln

Tafel 1: 1+2 JR, 3 CH
 Tafel 2: 1+2 CH, 3+4 HJS, 5 CH
 Tafel 3: 1+2 CH, 3 JR, 4+5 CH
 Tafel 4: 1+2 CL, 3 JR, 4 CH
 Tafel 5: 1-3 JR, 4+5 GH, 6 JR, 7 CH
 Tafel 6: 1+2 CH, 3 HJS, 4 CE
 Tafel 7: 1+2 HJS, 3+4 RJ
 Tafel 8: 1-5 RJ

Tafel 9: 1 JT, 2 CH, 3 JT, 4-6 HJS
 Tafel 10: 1-6 CH
 Tafel 11: 1+2+5 CH, 3+4 CG
 Tafel 12: 1 JR, 2 HJS, 3+4 CH
 Tafel 13: 1-7 CH
 Tafel 14: 1-3 CH, 4 JJ, 5 CH
 Tafel 15: 1-3 SE, 4-7 JJ
 Tafel 16: 1-4 JJ