

Hoffmann - Rockstroh - Kamps

HIV.NET 2008

www.hiv.net



Steinhäuser Verlag

HIV.NET wird unterstützt von

Pfizer

Boehringer-Ingelheim

Abbott

Mit Texten von

Dirk Albrecht – Luleå, Schweden
Marcus Altfeld – Boston
Philip Aries – Hamburg
Georg Behrens – Hannover
Thomas Buhk – Hamburg
Christian Eggers – Linz
Gerd Fätkenheuer – Köln
Georg Friese – Gießen
Ardeschir Ghofrani – Gießen
Thomas Harrer – Erlangen
Christian Hoffmann – Hamburg
Heinz-August Horst – Kiel
Bernd Sebastian Kamps – Paris / Cagliari
Stephen Korsman – Tygerberg / Umtata
Peter Krings – Essen
Christoph Lange – Borstel
Thore Lorenzen – Hamburg
Stefan Mauss – Düsseldorf
Christoph Mayr – Berlin
Leonie Meemken – Hamburg
Oliver Mittermeier – Hamburg
Till Neumann – Essen
Tim Niehues – Krefeld
Falk Ochsendorf – Frankfurt
Andreas Plettenberg – Hamburg
Wolfgang Preiser – Tygerberg / Frankfurt
Ansgar Rieke – Koblenz
Thorsten Rosenkranz – Hamburg
Andrea Rubbert – Köln
Bernhard Schaaf – Lübeck
Christiane Schieferstein – Heidelberg
Reinhold E. Schmidt – Hannover
Helmut Schöfer – Frankfurt
Ulrike Sonnenberg-Schwan – München
Albrecht Stoehr – Hamburg
Matthias Stoll – Hannover
Hendrik Streeck – Boston
Susanne Tabrizian – Hamburg
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.NET 2008

www.hiv.net

Herausgegeben von

Christian Hoffmann

Jürgen K. Rockstroh

Bernd Sebastian Kamps

Steinhäuser Verlag

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann

Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH Mitte)
Dammtorstrasse 27
20354 Hamburg
Tel: 040 6360 7963
www.ich-hamburg.de

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh

Immunologische Ambulanz
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Sigmund-Freudstr. 25
53105 Bonn

Dr. med. Bernd Sebastian Kamps

Beyenburg / Paris / Cagliari
Postadresse: Amedeo Flying Publisher, 42399 Wuppertal
www.Amedeo.com

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.NET-Redaktion noch der Steinhäuser-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.

© 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 by Hoffmann & Kamps

Steinhäuser Verlag
D – 42399 Wuppertal-Beyenburg
Printed in Germany
ISBN: 3-924774-60-9 – ISBN-13: 978-3-924774-60-8

Umschlaggestaltung: Attilio Baghino, www.a4w.it

Druck: Druckhaus Süd GmbH & Co. KG, 50968 Köln, Tel.: 0221/387238

Email: info@druckhaus-sued.de

Vorwort zur 2008er Auflage

Im Jahr 2007 ist viel passiert in der HIV-Therapie. So viel wie lange nicht. Mit dem ersten Korezeptorantagonisten Maraviroc und dem ersten Integrase-Inhibitoren Raltegravir wurden innerhalb nur weniger Monate zwei völlig neue Wirkprinzipien eingeführt. Zusätzlich wurden mit dem PI Darunavir, dem Kombinationspräparat Atripla® und mit dem neuen NNRTI Etravirin sogar noch drei weitere Präparate zugelassen – Fortschritte, wie es sie seit Mitte der 90er Jahre, seit der Zulassung von PIs und NNRTIs, nicht mehr gegeben hat. Einige ART-Kapitel mussten deswegen komplett neu geschrieben werden. Mit der wachsenden Auswahl ändern sich jetzt die Therapieziele. Langfristige Kontrolle ist möglich geworden, es wird wieder früher therapiert, Pausen – aus strategischen Gründen – spielen keine Rolle mehr. Über Heilung wird geredet. Aber ist sie wirklich schon ein realistisches Therapieziel, oder nicht weiterhin bloßes Wunschenken?

Nicht nur das ART-Kapitel, auch alle anderen Kapitel mussten erneut überarbeitet werden. Jeder Stein wurde umgedreht, auf seine Verwendbarkeit überprüft. Mancher wurde aussortiert. Das Thema Prävention hat dagegen einen breiteren Raum erhalten – mit dem EKAF-Papier ist Bewegung in dieses Thema gekommen. Aspekte wie PREP werden gerade für HIV-Behandler immer wichtiger werden. Ein Impfkapitel und ein Kapitel über HIV und Rheuma sind hinzugekommen, weitere neue Abschnitte (Gynäkologie, Urologie, Zahnmedizin, Vorsorge) sind in Planung.

Und noch etwas, in eigener Sache: Getrennt haben wir uns in der 2008er-Ausgabe leichten Herzens von dem Begriff „HAART“. Der Begriff wurde nur belassen, sofern es sonst zu Missverständnissen gekommen wäre. „Hochaktive antiretrovirale Therapie“ klingt inzwischen einfach zu dämlich, vor allem, wenn von suffizienter oder gar effektiver HAART die Rede ist. Als gäbe es eine ineffektive hochaktive Therapie. Der von einigen Arbeitsgruppen beharrlich propagierte Begriff „cART“ (combination ART) ist nicht konsensfähig. Und schlecht einzudeutschen. Er macht es obendrein auch nicht viel besser. Jeder weiß heute, dass eine ART kombiniert meist besser ist und dass eine AZT-Monotherapie oder zwei NRTIs obsolet sind. Und wie soll man Mono-Therapien mit geboosterten PIs jetzt nennen? „mART“? Kurzum: Eine moderne antiretrovirale Therapie heißt in HIV.NET ab sofort nur noch „ART“, egal, ob sie aus einer, zwei oder sieben Substanzen besteht.

Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, Bernd Sebastian Kamps
Hamburg, Bonn, Paris – Mai 2008

Vorwort zur 2003er Auflage

Wohl kaum ein Gebiet der Medizin hat jemals eine ähnlich stürmische Entwicklung durchgemacht wie die Therapie der HIV-Infektion. Zwischen der Entdeckung des Erregers und den ersten wirksamen Therapien vergingen nur wenig mehr als zehn Jahre! Allerdings ist auch kaum ein Gebiet derart schnellen Moden und kurzlebigen Trends unterworfen. Was heute noch Gesetz zu sein scheint, ist morgen oft schon überholt. Dennoch darf therapeutische Freiheit nicht mit Beliebigkeit verwechselt werden. Mit diesem Buch wird das medizinische Wissen vermittelt, das heute, zwischen Dezember 2002 und Januar 2003, aktuell ist.

Dieses Buch richtet sich dabei vor allem an Ärztinnen und Ärzte, aber auch an andere Berufe, die mit HIV-infizierten Menschen arbeiten. Die praktische Anwendung wurde ganz bewusst in den Mittelpunkt gestellt – man soll mit dem Buch in Praxis und Klinik konkret arbeiten können, ohne noch woanders nachschlagen zu müssen. Ein Buch muss reichen! Namhafte HIV-Experten haben mitgewirkt, entweder mit eigenen Artikeln oder im Hintergrund als Berater.

Weil sich die HIV-Medizin so schnell wandelt, wird es allerdings rasch neue Auflagen geben müssen. Auch dieses Buch wird sich mindestens jährlich erneuern! Entscheidende Änderungen sind vorab unter der Website www.hiv.net jederzeit kostenlos aufrufbar.

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

Hamburg/Kiel, Paris/Cagliari, Januar 2003

Danksagung

Wir möchten uns sehr herzlich bedanken bei allen, die uns in den letzten Monaten zahlreiche wichtige Anregungen, Kommentare und Korrekturen zukommen ließen.

Dank auch an Frau Annette Schersch (Friesenapotheke Kiel) für die Berechnung der Medikamentenpreise.

Mitarbeiterverzeichnis

Dr. med. Dirk Albrecht

Medizinische Klinik
Lung- und Allergisektionen
Sunderby Sjukhus
971 80 Luleå
Sweden
+46 920 282000 (Zentrale)
dirk.albrecht@nll.se

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

Dr. med. Sven Philip Aries

Mörkenstraße 47
22767 Hamburg
Tel: 040-3903534
Fax: 040-3903948
p.aries@pneumologie-im-struenseehaus.de

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

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

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer

Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Joseph- Stelzmann- Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221-478 4886
Fax: 0221-478 3424
g.faetkenheuer@uni-koeln.de

Dr. med. Georg Friese

Abteilung Infektiologie
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Giessen
Klinikstr. 36
35392 Giessen
Tel: 0641-99 42674
Fax: 0641-99 42679

Dr. med. Ardeschir Ghofrani

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Giessen
Klinikstrasse 36
35392 Giessen
Tel: 0641-99 42 421
Fax: 0641-99 42 419

Prof. Dr. Thomas Harrer

Medizinische Klinik 3 mit Institut für
Klinische Immunologie
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel. 09131-8543004
Fax: 09131-8534749
Thomas.Harrer@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Heinz-August Horst

II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Kiel im Städtischen
Krankenhaus
Chemnitzstraße 33
24116 Kiel
Tel: 0431-1697 1207
Fax: 0431-1697 1273

Dr Stephen Korsman MBChB
FCPath(SA)Viro MMed(Path.Viro)
Medical Virology
National Health Laboratory Service
Nelson Mandela Tertiary Hospital
Umtata / Faculty of Health Sciences
Walter Sisulu University
Mthatha, Südafrika
snjk@sun.ac.za
skorsman@theotokos.co.za

Dr. med. Peter Krings
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kardiologie
Westdeutsches Herzzentrum Essen
Zentrum für Innere Medizin
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201-723 85679
Fax: 0201-723 5401
Peter.krings@uk-essen.de

PD Dr. med. Dipl.-Biol. Christoph Lange
Medizinische Klinik des Forschungszentrums 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: 0211-23955210

Dr. med. Christoph Mayr
MVZ Ärzteforum Seestrassen
Gemeinschaftspraxis HIV/AIDS und Hepatitiden, Hämatologie und Onkologie
Seestrassen 64
13347 Berlin
Tel: 030-455095 0
Fax: 030-455095 25

Leonie Meemken
ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 3796
meemken@ifi-infektiologie.de

Dr. med. Oliver Mittermeier
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Asklepios Westklinikum Hamburg
Suurheid 20
22559 Hamburg
O.Mittermeier@t-online.de

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: 0201-723 5488
till.neumann@uk-essen.de

PD Dr. med. Tim Niehues
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Phone + 49 2151 32 2301
Fax + 49 2151 32 2334
tim.niehues@klinikum-krefeld.de

Prof. Dr. med. Falk Ochsendorf
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069-6301 6819
Ochsendorf@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Andreas Plettenberg

ifi-Institut für interdisziplinäre
Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 3780

Prof. Dr. med. Wolfgang Preiser

Division of Medical Virology
Faculty of Health Sciences, University
of Stellenbosch /
National Health Laboratory Service
NHLS Tygerberg
PO Box 19063, Tygerberg 7505
Südafrika
Tel: +27-21 938 9353
Fax: +27-21 938 9361
preiser@sun.ac.za

Dr. med. Ansgar Rieke

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

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Neurologische Abteilung
Allgemeines Krankenhaus
St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 2241
Fax: 040-181885 2971
TRosenkranz@t-online.de

PD Dr. med. Andrea Rubbert

Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221-478 5623
Fax: 0221-478 6459

PD Dr. med. Bernhard Schaaf

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Medizinische Klinik III
Pneumologie/Infektiologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451-500 2344
Fax: 0451-500 6558
schaaf@uni-luebeck.de

Dr. med. Christiane Schieferstein

Medizinische Klinik II
Uniklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069-6301-0
schieferstein@wildmail.com

Prof. Dr. med. Reinhold 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

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer

Zentrum der Dermatologie und
Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069-6301 6833
Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Ulrike Sonnenberg-Schwan,

Dipl. Psych.

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

Dr. med. Albrecht Stoehr
ifi-Institut für interdisziplinäre
Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040-181885 3780
Fax: 040-181885 3788

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. Susanne Tabrizian
Abt. für Psychiatrie und Psychotherapie
Asklepios Westklinikum Hamburg
Suurheid 20
22559 Hamburg

Dr. med. Nils Venhoff
Rheumatologie und Klinische
Immunologie
Medizinische Universitätsklinik Freiburg
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg
Tel: 0761-270-3401

Dr. med. Mechthild Vocks-Hauck
KIK Berlin-Kuratorium für Immun-
schwäche bei Kindern
Friedbergstr. 29
14057 Berlin
Tel + Fax: 030-3247421
kik@bln.de

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

Prof. Dr. med. Ulrich A. Walker
Medizinische Universitätsklinik
Abt. für Rheumatologie und Klinische
Immunologie
Hugstetterstrasse 55
79106 Freiburg
Tel: 0761-2703639
ulrich.walker@klinikum.uni-freiburg.de

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

Dr. med. Thomas Weitzel
Institut für Tropenmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
Tel: 030-30116 816
Fax: 030-30116 888
thomas.weitzel@charite.de

Eva Wolf, Dipl. Phys., M.P.H.
MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Tel: 089-558 70 30
Fax: 089-550 39 41
eva.wolf@mucresearch.de

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	25
Die Epidemie.....	25
Übertragungswege.....	27
Seltene oder nicht taugliche Übertragungswege.....	30
Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion.....	32
CDC-Klassifikation.....	34
Epidemiologie.....	36
Fazit.....	39
Literatur.....	39
2. Der HIV-Test	43
Wie testen?.....	43
HIV-Antikörper-Diagnostik.....	43
Die „diagnostische Lücke“.....	50
HIV-Nukleinsäure-Nachweis.....	51
Testergebnisse.....	52
Was ist in der Praxis zu beachten?.....	55
Literatur.....	57
3. Pathophysiologie der HIV-Infektion	59
Einleitung.....	59
HIV und das Immunsystem.....	70
Literatur.....	78
4. Präventive HIV-Impfung: Aktueller Stand	83
Induktion neutralisierender Antikörper.....	83
Induktion HIV-spezifischer T-Zellen.....	84
Rekombinante virale Vektoren.....	85
5. Die akute HIV-1-Infektion	87
Einleitung.....	87
Klinik.....	90
Diagnostik.....	90
Therapie.....	92
Literatur.....	93

14 Inhaltsverzeichnis

6. ART 2008	97
1. Historie	97
2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht	101
3. ART 2008/2009: Hinterm Horizont geht's weiter	143
4. Therapieziele	170
5. Wann mit ART anfangen?	185
6. Mit welcher ART anfangen?	198
7. Wann eine ART umstellen?	218
8. Womit eine ART umstellen?	227
9. Salvage-Therapie	234
10. Wann die ART unterbrechen?	247
11. Monitoring der ART	258
12. Prävention, Compliance, Kosten	270
7. Management von Nebenwirkungen	285
Gastrointestinale Beschwerden	285
Übelkeit und Erbrechen	286
Diarrhoe	286
Hepatotoxizität	288
Nierenkomplikationen	290
Neurologische Nebenwirkungen	292
ZNS-Störungen	293
Knochenstoffwechsel	294
Allergien	295
Hämatologische Veränderungen	297
Laktatazidose	298
Spezielle Nebenwirkungen einzelner Medikamente	299
8. Das Lipodystrophie-Syndrom	305
Einleitung	305
Klinik	305
ART, Lipodystrophie, kardiovaskuläres Risiko	307
Pathogenese	308
Diagnostik	311
Therapie	312
Literatur	316
9. Mitochondriale Toxizität	319
Einleitung	319
Pathogenese der mitochondrialen Toxizität	319
Klinisches Spektrum	320
Monitoring und Diagnose	323

Therapie, Prophylaxe mitochondrialer Toxizität	324
Literatur	327
10. Resistenzen.....	329
Methoden der Resistenzbestimmung	329
Grundlagen	332
Interpretation genotypischer Resistenzprofile.....	337
Zusammenfassung	349
Resistenz-Tabellen	350
11. Schwangerschaft und HIV	359
Einleitung	359
ART in der Schwangerschaft	359
Therapiemonitoring	361
Behandlung des Neugeborenen	369
12. Antiretrovirale Therapie bei Kindern	373
Charakteristika der HIV-Infektion im Kindesalter.....	373
Diagnose der HIV-Infektion.....	376
Indikation zur antiretroviralen Therapie	377
Substanzklassen.....	381
Beurteilung der Therapieeffektivität	386
Therapieversagen und Therapieumstellung	386
Supportive Therapie und Prophylaxen.....	387
Literatur	389
13. Opportunistische Infektionen (OI).....	393
Pneumocystis-Pneumonie (PCP).....	395
Zerebrale Toxoplasmose	402
CMV-Retinitis	407
Candidosen	412
Tuberkulose	415
Atypische Mykobakteriose (MAC).....	429
Herpes simplex	433
Herpes zoster	435
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie.....	437
Bakterielle Pneumonien	441
Kryptosporidien.....	444
Kryptokokken	446
Salmonellen-Septikämie.....	450
"Immunrekonstitutionssyndrom" (IRIS)	452
Wasting-Syndrom.....	457
Seltene OI	460

16 Inhaltsverzeichnis

14. Kaposi-Sarkom	471
Aktuelles zur Ätiopathogenese und Übertragung	471
Klinik und Diagnostik	472
Prognose und Stadieneinteilung	473
Therapie	474
Lokaltherapie	475
Chemotherapie	476
Immuntherapie	478
Literatur	479
15. Maligne Lymphome	483
Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	484
Primäre ZNS Lymphome	495
Morbus Hodgkin (MH, Hodgkin's Disease)	498
Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)	500
16. Nicht-AIDS-definierende Malignome	505
Analkarzinom	506
Hodentumore	508
Bronchialkarzinome	508
Literatur	509
17. Checkliste: Der neue HIV-Patient	513
Das Erstgespräch	513
Das Labor	514
Die Untersuchungen	514
18. Symptomorientierte Medizin	517
19. Impfungen bei HIV-Patienten	525
Praktisches Vorgehen	527
Impfungen im Einzelnen	527
20. HIV und Reisen	537
Reisevorbereitung	537
Antiretrovirale Therapie	537
Allgemeine Vorsorgemaßnahmen	537
Impfungen	538
Malariaphylaxe	539
Einreisebestimmungen und Krankenversicherung	539
Spezielle Risiken	540
Medizinische Probleme nach der Reise	543
21. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen	547
HIV und HCV-Koinfektion	547
HIV und HBV-Koinfektion	559

22. GBV-C-Infektion.....	567
Ist GBV-C ein freundliches Virus?	567
Hypothesen und Kontroversen zum Pathomechanismus	569
Wie soll man mit GBV-C umgehen?	570
Literatur	571
23. HIV und Niere	573
Klinik und Diagnose einer Nephropathie.....	573
Routinetests auf Nierenschäden	574
HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)	575
Postinfektiöse Glomerulonephritiden.....	576
Medikamentös-toxische Nierenschäden.....	578
Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz.....	580
OIs und Niereninsuffizienz	582
24. Organtransplantation bei HIV-Infektion	587
Literatur	591
25. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen	595
Allgemeiner Teil.....	595
Spezieller Teil.....	599
Literatur	611
26. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs)	617
Syphilis	617
Gonorrhoe (Tripper)	619
Chlamydien, Lymphogranuloma venereum.....	620
Ulcus molle (Weicher Schanker)	621
Condylomata acuminata	622
27. HIV und Herzerkrankungen	625
Koronare Herzerkrankung (KHK).....	625
Chronische Herzinsuffizienz	626
Perikarderguss	628
Herzrhythmusstörungen	629
Herzklappenerkrankungen.....	629
Weitere kardiale Komplikationen	630
Literatur	630
28. HIV-assoziiertes pulmonales Hypertonus.....	633
Ätiologie, Pathogenese, Klassifikation	633
Diagnostik.....	633
Therapie.....	634
Literatur und Internet-Adressen	638

29. HIV und Lungenerkrankungen.....	639
Anamnese	639
Pulmonale Komplikationen	641
Literatur	643
30. HIV und Rheumatische Erkrankungen.....	645
Arthralgien.....	645
Myopathie.....	647
Komplikationen am Knochen.....	648
Multisystemerkrankungen	649
Antirheumatika bei HIV-Patienten.....	650
Literatur	651
31. HIV-assoziierte Thrombozytopenie	653
Klinik.....	653
Diagnose.....	653
Therapie.....	654
32. HIV-Enzephalopathie und HIV-assoziierte Myelopathie	659
HIV-Enzephalopathie	659
HIV-Myelopathie	663
33. Neuromuskuläre Erkrankungen	667
Polyneuropathien und Polyradikulitiden	667
Myopathien.....	676
Literatur	677
34. HIV und psychiatrische Erkrankungen	679
Depression	679
Psychotische Störungen.....	684
Therapie psychiatrischer Akutsituationen	686
Einsichtsfähigkeit und Einwilligungsfähigkeit	687
Literatur	688
35. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS	691
Allgemeines.....	691
Begriffsdefinition	691
Ätiologie der sexuellen Dysfunktion bei HIV/AIDS	691
Diagnose	693
Therapie der sexuellen Dysfunktion	694
36. HIV und Kinderwunsch	697
Einleitung	697
Erstberatung.....	698
Zusammenfassung und Ausblick.....	704
Adressen	704

37. Postexpositionsprophylaxe (PEP).....	707
Übertragungswege.....	707
Infektionswahrscheinlichkeit.....	707
Wirksamkeit und Grenzen einer PEP.....	708
Wann besteht eine PEP-Indikation?.....	709
Risiken einer PEP.....	709
Sofortmaßnahmen.....	710
Einleitung einer PEP.....	711
Vorgehen im Verlauf einer PEP.....	713
Literatur.....	713
38. Medikamentenprofile	717
3TC (Lamivudin).....	717
Abacavir.....	718
Aciclovir.....	719
Amphotericin B.....	719
Amprenavir (Agenerase®).....	720
Atazanavir.....	721
Atovaquon.....	722
Atripla®.....	722
Azithromycin.....	723
AZT (Zidovudin).....	724
Cidofovir.....	725
Clarithromycin.....	726
Clindamycin.....	727
Combivir®.....	727
Cotrimoxazol.....	727
D4T (Stavudin).....	728
Dapson.....	729
Darunavir (TMC-114).....	730
DDC (Zalcitabin).....	730
DDI (Didanosin).....	731
Delavirdin.....	732
Doxorubicin (liposomal).....	732
Efavirenz.....	733
Emtricitabin (FTC).....	734
Erythropoetin.....	735
Ethambutol.....	735
Etravirin (TMC-125).....	736
Fosamprenavir.....	737

20 Inhaltsverzeichnis

Fluconazol	738
Foscarnet.....	739
Ganciclovir	740
G-CSF	741
Indinavir	741
Interferon alpha 2a/2b	742
Interleukin-2	743
Isoniazid	744
Itraconazol	745
Kivexa® (USA: Epzicom®).....	745
Lopinavir	746
Maraviroc	747
Nelfinavir.....	748
Nevirapin	749
Pentamidin	750
Pyrimethamin	751
Raltegravir	752
Ribavirin.....	753
Rifabutin	754
Rifampicin	755
Ritonavir	756
Saquinavir.....	757
Sulfadiazin	758
T-20 (Enfuvirtide)	759
Tenofovir	760
Tipranavir	761
Trizivir®	762
Truvada®	763
Valganciclovir	763
Voriconazol	765
39. Medikamenten-Interaktionen	767

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 – folliculär 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-assoziierte 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)

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 Seite 101.

Teil 1

Grundlagen

1. Einleitung

Bernd Sebastian Kamps

Mehr als 25 Jahre sind vergangen seit dem Beginn der AIDS-Epidemie. Zeit genug, aus einer Krankheit, die eine mittelalterliche Aura des unwiderruflich Fatalen hatte, eine behandelbare Krankheit zu machen. Dieser faszinierende Erfolg der modernen Medizin führt aber auch dazu, dass die Erinnerung an die Endzeitstimmung der 80er Jahre verblasst. Die Inzidenzen von Syphilis und anderen Geschlechtskrankheiten steigen wieder an. Die der HIV-Neuinfektionen steigt – wen wundert's – natürlich mit. Seit nunmehr sechs Jahren werden in Deutschland jedes Jahr neue Höchstzahlen vermeldet.

Immerhin: Wenn schon die Menschen nicht vernünftiger werden, die Forschung macht Fortschritte. Zwölf Jahre nach der Einführung der Kombinationstherapien herrscht erneut Aufbruchstimmung. Eine wirksame Therapie gibt es nun schon für eine Pille am Tag – vor zehn Jahren waren es ein Dutzend Pillen und mehr. Das Spektrum der HIV-Medikamente hat sich um zwei Medikamentenklassen erweitert: Integraseinhibitoren und CCR5-Inhibitoren sind auf dem Markt (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 101). Für HIV-infizierte Menschen ist das Grund für vorsichtigen Optimismus, für nicht infizierte Menschen aber natürlich kein Grund zur Entwarnung. Sicher, man stirbt heute nicht mehr an HIV wie vor 20 Jahren. Aber ebenso sicher ist: Es lebt sich einfacher ohne HIV-Therapie. Wer HIV-negativ ist, sollte sich bemühen, es dabei zu belassen.

Die Epidemie

Der Beginn

Die ersten Berichte über eine ungewöhnliche Häufung seltener und tödlich verlaufender Erkrankungen bei zuvor gesunden homosexuellen Männern erscheinen im Jahre 1981 (Centers for Disease Control [CDC] 1981a, 1981b, 1981c). Innerhalb weniger Monate wird als Ursache eine erworbene Immunschwäche erkannt. 1983 isolieren französische Forscher ein Virus als ätiologisches Agens für das **Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)**, und kurz darauf wird die kausale Beziehung zwischen dem neuen Virus und AIDS aufgedeckt (Barré-Sinoussi 1983, Broder 1984, Gallo 1984). Weitere zwei Jahre später, im Jahre 1985, ist der erste ELISA-Test zum Nachweis von HIV-Antikörpern erhältlich (CDC 1985a).

Was aus der Distanz von mehr als 20 Jahren imponiert, ist die atemberaubende Schnelligkeit, mit der eine bis dahin unbekanntes Erkrankung erforscht wurde. Zwischen der Veröffentlichung der ersten Krankheitsfälle und der Definition des neuen Syndroms vergehen keine zwölf Monate.

Einmal aufgetreten, markieren die so genannten AIDS-definierenden Erkrankungen, die das letzte Stadium der HIV-Infektion signalisieren, bis Mitte der 90er Jahre meist den Beginn eines langen Leidensweges. Zwar können die meisten Komplikationen von AIDS mit Medikamenten beherrscht werden, doch ist es meist nur eine Frage der Zeit bis zum Auftreten der nächsten Erkrankung, und in der Regel vergehen wenige Jahre bis zum Tod. Sicher, angenehme tödliche Erkrankungen gibt es

nicht, aber AIDS ist potenziertes Leiden, das damals fast ausschließlich junge Männer im besten Mannesalter trifft. Es ist die Hölle auf Erden.

Die Zielstrebigkeit, mit der die amerikanischen Epidemiologen die neue Krankheit erforschen, fasziniert noch heute (CDC 1982a, 1982d, 1982e). Anfang 1982 sind 150 Fälle bekannt. Schon früh wird deutlich, dass von der Immunschwäche außer homosexuellen Männern vorwiegend Drogenabhängige (CDC 1982j), Empfänger von Blut (CDC 1982g) und Blutprodukten (CDC 1982e) sowie Kleinkinder von Müttern mit AIDS (Cowan 1984) betroffen sind. Diese Verteilung führt schon 1982 zu der Vermutung, dass der Auslöser der neuen Krankheit ein sexuell und parenteral übertragbarer infektiöser Erreger sein muss.

Die Panik

In Europa wird AIDS von der Öffentlichkeit erst mit einigen Jahren Verspätung wahrgenommen. Die ersten Antikörpertests sorgen dann aber schnell für Überraschungen. Erstens: Viele Menschen aus den so genannten Risikogruppen sind zwar kerngesund, haben weder AIDS noch ein Lymphadenopathie-Syndrom (CDC 1982a), doch sie haben HIV-Antikörper, und niemand weiß, was das bedeutet. Zumindest scheint die Zeitspanne zwischen Infektion und dem Auftreten AIDS-definierender Komplikationen deutlich länger zu sein als ursprünglich angenommen. Eine Viruserkrankung mit einer jahrelangen Inkubationszeit, in der die Infektion weiter verbreitet werden kann (Pitchenik 1983)? Was bedeutet das für die Epidemie? Sitzt man auf einem Pulverfass? Sind möglicherweise schon jetzt Millionen Menschen infiziert und wissen es nur noch nicht?

Die zweite Überraschung: HIV wird offenbar auch heterosexuell übertragen, und zwar häufiger, als man dachte. Zwar sind schon seit 1982 einzelne heterosexuelle HIV-Übertragungen beschrieben (CDC 1982i, Harris 1983), doch AIDS gilt zunächst als Erkrankung von Randgruppen. Der „Normalbürger“ wiegt sich in Sicherheit, fühlt sich nicht betroffen. Das ändert sich nun. Plötzlich wird berichtet, dass AIDS in Kinshasa bei Männern wie Frauen gleichermaßen und – bedrohlicher noch – unabhängig von Drogenmissbrauch, Bluttransfusionen und Homosexualität auftritt (Piot 1984). 1985 geht es dann Schlag auf Schlag. Einzelfälle von heterosexueller Übertragung werden bis zurück ins Jahr 1980 verfolgt (Vogt 1985). Aus Hä-mophilien-Kollektiven wird berichtet, dass bis zu 10 % der weiblichen Partner infiziert sind (Kreiss 1985, Kamradt 1990), und eine JAMA-Studie berichtet am 15. März schließlich von einer 70 %igen Übertragungsrate mit dem Titel „Häufige Übertragung auf Ehefrauen“ (Redfield 1985).

Damit war der Damm gebrochen. Wenn die heterosexuelle Übertragung von HIV so einfach war, wo sollte das enden? Silvester 1984 waren in Europa 762 AIDS-Fälle gemeldet, davon 417 aus dem laufenden Jahr! Die Epidemie nahm offenbar die gleiche Entwicklung wie in den USA – dort waren im April 1985 die ersten 10.000 AIDS-Fälle gemeldet worden (CDC 1985c). Die Seuche stand also vor der Tür, und dementsprechend wurde AIDS zum Politikum, eroberte die Kanzeln und Stammtische. AIDS war in aller Munde – kein guter Ort für diese Art Probleme.

So schnell die falschen Schlussfolgerungen Mitte der 80er für Aufregung und Angst sorgten, so schnell war der Spuk glücklicherweise auch wieder vorbei. Die jährliche Verdopplung der „AIDS-Fallzahlen“, die zu wahnwitzigen Hochrechnungen und Schreckensszenarien führte, hat es in Deutschland nur von 1984 bis 1987 gegeben –

danach stieg die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen deutlich moderater und stabilisierte sich bis 1993 auf etwa 2.000. Die große Seuche hat bisher also nicht stattgefunden, selbst wenn die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren moderat zugenommen hat.

Doch zurück zu den Übertragungswegen, denn ohne Übertragung keine Epidemie. Was wissen wir über die Wege, auf denen HIV von einem Menschen auf den anderen übertragen wird?

Übertragungswege

HIV wird durch engen Kontakt zwischen Menschen übertragen. Es ist deutlich weniger infektiös als viele andere Krankheitserreger, die schon durch bloßes Anhusten (Grippe, Masern, Keuchhusten) übertragen werden können. HIV wird übertragen durch

1. ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner (Ausnahme: Viruslast unter der Nachweisgrenze? Siehe weiter unten.)
2. gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen
3. Transfusion von Blut oder Blutprodukten (sehr selten in Europa, wo Blutspenden auf HIV untersucht werden)
4. vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen infiziert werden (in Europa selten)

Selten sind Infektionen im Gesundheitswesen (Krankenhaus, Praxis, Labor) nach Nadelstichverletzungen oder – noch seltener – bei Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhaut.

Nur gelegentlich werden heute noch neue Transmissions-Routen beschrieben. So wurde kürzlich von drei Fällen berichtet, in Mütter ihre Neugeborenen durch vorgekaute Nahrung infizierten (Gaur 2008).

Manche Menschen befürchten, dass HIV auch auf anderen Wegen übertragen werden kann. Es gibt keine wissenschaftlichen Untersuchungen, die diese Ängste stützen. Wenn HIV tatsächlich auf anderen Wegen übertragen würde (über Luft, Wasser oder Insekten), wären heute andere (und noch viel mehr) Menschen erkrankt. HIV wird eindeutig nicht durch normales tägliches Miteinander übertragen (Friedland 1986, Castro 1988, Friedland 1990).

Sex

Der wichtigste Infektionsweg ist Sex. Voraussetzung für die sexuelle Übertragung ist der direkte Kontakt mit infizierten Körpersekreten bzw. -flüssigkeiten. Die höchsten Viruskonzentrationen finden sich im Blut und in der Samenflüssigkeit.

Infektionen nach nur einem sexuellen Kontakt sind beschrieben. Dagegen andererseits gibt es auch Menschen, die trotz Unsafe Sex und wiederholter Exposition auch nach Jahren nicht infiziert sind. Die Infektiosität eines HIV-infizierten Menschen hängt unter anderem von der Viruskonzentration in Samen- und Körperflüssigkeiten ab. Am höchsten ist sie kurz nach der Infektion mit HIV. Erst nach zwei bis vier Wochen – etwa zeitgleich mit dem Auftreten von Antikörpern – beginnt sie auf ein

deutlich niedriges Plateau abzufallen, um dann erst in den späten Phasen der HIV-Infektion wieder anzusteigen.

Angesichts der Beziehung zwischen Viruskonzentration in Körperflüssigkeiten und Übertragungsrisiko überrascht es daher nicht, dass die aus verschiedenen Patientenkollektiven der prä-HAART-Ära berichteten Übertragungsraten deutlich variieren: zwischen 11 % (Kamradt 1990) und 50 % (European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV 1992). Diese Unterschiede waren am ehesten Ausdruck unterschiedlicher Krankheitsstadien der Erstinfizierten.

Die Variabilität der Virusmenge und die unterschiedliche Infektiosität zu verschiedenen Zeitpunkten haben wichtige epidemiologische Konsequenzen. Dort, wo Körperflüssigkeiten – Blut oder Sperma – innerhalb von Tagen und Wochen mit multiplen Personen ausgetauscht werden, besteht ein erhebliches Risiko, Menschen zu begegnen, die erst seit sehr kurzer Zeit infiziert und daher hochinfektiös sind. Ebenso erhöht ist die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der wenigen Wochen zwischen der eigenen Neuinfektion und dem Auftreten von Antikörpern andere Menschen zu infizieren. Explosionsartige Klein epidemien, wie sie zu Beginn der 80er Jahre unter promiskuen Homosexuellen und heute noch unter Drogenkonsumenten beobachtet werden, sind die Folge. In Gruppen hingegen, wo die Menschen im Laufe ihres Lebens nur eine geringe Anzahl sexueller Beziehungen haben, sind eher Zufallsinfektionen zu erwarten. Innerhalb des infektiösen Fensters wird – wenn überhaupt – allenfalls ein weiterer Partner infiziert. Eine rasche Verbreitung von HIV ist unter diesen Bedingungen unwahrscheinlich.

Geschlechtskrankheiten und Entzündungen öffnen physiologische Haut- und Schleimhautbarrieren und steigern das Risiko einer HIV-Infektion möglicherweise um eine Zehnerpotenz und mehr. Die hohe Prävalenz sexuell übertragbarer Krankheiten in einigen afrikanischen Regionen ist ein wichtiger Kofaktor für die dortige Verbreitung von HIV.

Ungeschützter Sex bei Viruslast unter der Nachweisgrenze?

Unlängst hat die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) vorgeschlagen, HIV-infizierte Personen,

1. deren Viruslast unter einer antiretroviralen Therapie (ART) unter der Nachweisgrenze ist
 2. die seit mindestens 6 Monaten antiretroviral behandelt werden, die Behandlung konsequent und zuverlässig durchführen und sich regelmäßig in ärztliche Kontrolle begeben
 3. die keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern (STD) haben
- als Personen zu betrachten, die HIV über *Sexualkontakte* vermutlich nicht weitergeben (Vernazza 2008).

Grundlage für diese Aussage ist eine Reihe von Langzeitstudien an heterosexuellen und serodiskordanten Paaren, bei denen der HIV-negative Partner nicht infiziert wurde, solange die Partner mit einer effizienten ART behandelt wurden (siehe dazu auch ART-Kapitel Prävention, Seite 270). Ziel der EKAF-Empfehlung ist es – so der Wortlaut – „Menschen mit und ohne HIV-Infektion Ängste (zu) nehmen und dadurch einem Teil der etwa 17.000 in der Schweiz lebenden HIV-infizierten Menschen ein weitgehend «normales» Sexualleben (zu) ermöglichen.“ Die Umsetzung

dieser Empfehlungen käme einer kleinen Revolution gleich. Die Zukunft wird zeigen, ob die ART nicht nur Leben verlängert, sondern HIV beim Sex den Stachel zieht. Für spannende Diskussionen ist gesorgt.

Fixer

Die gemeinsame Benutzung von Spritzen und Kanülen ist der wichtigste Übertragungsweg für HIV in der Fixerszene. Im Gegensatz zur akzidentellen Nadelstichverletzung (siehe *Postexpositionsprophylaxe*, Seite 707) ist die Blutmenge, die übertragen wird, allerdings ungleich größer: Der Drogenabhängige kontrolliert die Nadellage durch Aspiration! Die Prävalenz von HIV im Drogenmilieu ist regional sehr unterschiedlich. In manchen Ländern hat sich eine Drogenszene erst in den letzten Jahren etabliert (z. B. Osteuropa, Zentralasien, Indonesien, Iran). Oft haben die Epidemien in diesen Ländern erst Ende der 90er Jahre begonnen.

Mutter-Kind

Einer der wichtigsten Faktoren für die Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene ist die Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt. Da die Viruslast im Laufe der Jahre in der Regel ansteigt, rechnet man in einer Population, in der die Epidemie älter ist, mit mehr Infektionen. Die aus USA berichteten Übertragungsraten waren in den 80er Jahren stets deutlich höher als in der EU und spiegelten somit ein unterschiedliches Alter der lokalen Epidemien wider.

Die europäischen Übertragungsraten von etwa 15 % liegen heute dank effizienter medizinischer Intervention unter 1 % (siehe *Schwangerschaft und HIV*, Seite 359). Eine HIV-Infektion bei Neugeborenen ist in Deutschland sehr selten geworden. Meist wussten die Schwangeren nichts von ihrer HIV-Infektion. Die meisten Kinder infizieren sich perinatal, doch kann HIV auch über die Muttermilch übertragen werden. HIV-infizierte Mütter sollten daher nicht stillen.

Blut

Blut und Blutprodukte gelten in Deutschland als sicher – seit 1985 werden alle Blutspenden auf Antikörper gegen HIV-1 getestet, seit 1989 auch auf HIV-2. Zur weiteren Reduktion des Infektionsrisikos wird versucht, mittels Screening-Methoden (Fragebögen) Spender auszuschließen, die infiziert sein könnten; im Verdachtsfalle wird die Spende nicht erlaubt. Von der Blutspende ausgeschlossen sind alle Menschen aus so genannten Risikogruppen, insbesondere

- Personen, die sich Drogen spritzen
- Männer und Frauen, die der Prostitution nachgingen oder nachgehen, sowie Personen, die in den letzten sechs Monaten Sexualkontakt mit Prostituierten im Inland, aber besonders in Afrika und Asien hatten
- Einwanderer aus Hochendemiegebieten

Alle Blutspenden, bei denen der Test positiv ausfällt oder bei denen die Spender über anonyme Fragebogen signalisieren, dass sie möglicherweise einen Risikokontakt hatten, werden virusinaktiviert und vernichtet.

Das Risiko, über Spenderblut infiziert zu werden, ist heute sehr gering und wahrscheinlich kleiner als 1:1.000.000 (Lackritz 1995). Bei elektiven Eingriffen besteht auch die Möglichkeit der Eigenblutspende.

Weitere Informationen unter „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ (siehe Literaturliste).

Einzelfälle, Raritäten

Russland: 1988/89 wurden in einer russischen Provinzstadt mindestens 150 Kinder in einer Klinik infiziert (Pokrovsky 1989). Grund: Unsteriles Arbeiten mit intravenös zu applizierenden Medikamenten.

Kolumbien: Während der Hämodialyse wurden 13 von 59 Patienten in einer kolumbianischen Dialyse-Einheit infiziert. Ursache: unzureichende Sterilisationstechniken (CDC 1995).

China: Anfang der 90er Jahre wurden in der Provinz Henan Menschen aus dörflichen Gegenden mit HIV infiziert. Tatort: Blutspendedienste, die die elementaren Grundlagen des sterilen Arbeitens nicht kannten oder missachteten. Laut UNAIDS wurden nach offizieller Darstellung 150.000 Menschen auf diese Weise infiziert (UNAIDS 2002, <http://hiv.net/link.php?id=170>). Der in Klammern gesetzte Zusatz „possibly many more“ lässt vermuten, dass man von deutlich höheren als den offiziell angegebenen Zahlen ausgeht.

Seltene oder nicht taugliche Übertragungswege

Medizinisches Personal

1990 wurde bekannt, dass sechs Patienten eines HIV-infizierten Zahnarztes aus Florida ohne erkennbares Risiko mit HIV infiziert waren (CDC 1990, CDC 1991b). Bei allen Patienten waren invasive Eingriffe vorgenommen worden. Es wurde spekuliert, dass entweder Verletzungen des Zahnarztes während der Arbeit zu einem direkten Wundkontakt mit infiziertem Blut führten oder Sterilisationsrichtlinien missachtet wurden.

Die Gefahr, die von HIV-positivem Medizinpersonal ausgeht, ist dennoch sehr gering. 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 mit HIV infiziert worden.

Zu Hause

HIV ist in sehr seltenen Einzelfällen durch Alltagskontakte zwischen Familienangehörigen übertragen worden. Man nimmt an, dass Kontakt von Haut oder Schleimhäuten mit infiziertem Blut der Übertragungsweg war. Um diese Fälle zu vermeiden, sollte jeglicher Kontakt mit Blut von HIV-infizierten Personen oder Personen, bei denen der HIV-Status unklar ist, vermieden werden. Zu den empfohlenen Sicherheitsvorkehrungen gehören:

- Handschuhe tragen bei Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten, die Blut enthalten könnten (Urin, Stuhl, Erbrochenes).

- Hautwunden, Schnitte, aber auch ekzematöse Hautbereiche sollten sowohl bei dem Infizierten als auch bei Helfern verbunden werden.
- Hände und andere Körperteile sollten nach Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten sofort gewaschen werden. Oberflächen, die mit Blut verschmutzt sind, sind zu desinfizieren.
- Alles, was die Wahrscheinlichkeit eines Blutkontaktes erhöht, sollte vermieden werden. Daher keine Rasierklingen oder Zahnbürsten gemeinsam benutzen.
- Benutzte Kanülen NIE in die Plastikschtzthüllen zurückführen!

Arbeitsplatz

Es gibt kein bekanntes Risiko für die HIV-Übertragung auf Mitarbeiter oder Kunden in gastronomischen Betrieben. Mitarbeitern dieser Betriebe, bei denen eine HIV-Infektion bekannt ist, brauchen daher keine Arbeitsbeschränkungen auferlegt zu werden, solange sie keine anderen Infektionen oder Erkrankungen haben (wie z. B. Diarrhoe oder Hepatitis A).

Zu beachten ist freilich, dass auch auf dem Arbeitsplatz die im letzten Abschnitt „Zu Hause“ aufgezählten Verhaltensregeln gelten: Hautwunden, Schnitte und ekzematöse Hautbereiche verbinden; Oberflächen, die mit Blut verschmutzt wurden, desinfizieren; alles, was die Wahrscheinlichkeit eines Blutkontaktes erhöht, vermeiden.

Für Friseure, Barbieri, Kosmetikerinnen und Massage-Therapeuten gelten noch strengere Auflagen. Wann immer Instrumente benutzt werden, die die Haut durchdringen (Tätowierungen, Akupunktur, Piercing), dürfen diese nur einmal benutzt werden oder müssen gründlich gereinigt und sterilisiert werden. Instrumente, die nicht dazu gedacht sind, die Haut zu durchdringen, sie aber verletzen können (z. B. Rasierklingen und -messer) sollten entweder nur einmal benutzt werden oder müssen nach Gebrauch gründlich gereinigt und desinfiziert werden.

Beißen

Es gibt vereinzelte Berichte über Situationen, in denen HIV durch einen Biss übertragen wurde. In der Regel lagen ausgedehnten Gewebeerletzungen vor. Bisswunden sind jedenfalls kein gängiger Weg der HIV-Transmission.

Küssen

Küssen auf den geschlossenen Mund ist ungefährlich. Wegen des potentiellen Risikos, bei einem Zungenkuss mit Blut in Kontakt zu kommen, spricht sich die CDC gegen die Praxis des „French kissing“ mit HIV-infizierten Personen aus. Man glaubt jedoch, dass das Risiko einer Übertragung durch Zungenkuss sehr gering ist. Der CDC ist ein einziger Fall bekannt, bei dem sich eine HIV-Infektion diesem Übertragungsmodus zuordnen ließ.

Speichel, Tränen, Schweiß

HIV ist bei einigen AIDS-Patienten in sehr niedrigen Konzentrationen auch in Speichel und Tränen nachweisbar. Dies bedeutet aber nicht notwendigerweise, dass HIV durch diese Körperflüssigkeiten übertragen werden kann. In keinem einzigen

Fall wurde bisher nachgewiesen, dass HIV durch Kontakt mit Speichel, Tränen oder Schweiß übertragen wurde.

Insekten

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

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Der "natürliche Verlauf" beschreibt die zeitlich aufeinander folgenden Phasen der HIV-Infektion **ohne** antiretrovirale Therapie.

Kurze Zeit nach der Erst-Infektion kann – muss aber nicht – ein akutes HIV-Syndrom auftreten, das oft als grippaler Infekt verkannt wird (siehe auch *Die akute HIV-Infektion*, Seite 83). Auf diese akute Phase, die selten länger als 4 Wochen dauert, folgt in aller Regel eine Periode von mehreren Jahren, in denen die Patienten klinisch asymptomatisch sind.

Danach können Beschwerden oder Erkrankungen auftreten, die nach der heute geltenden Klassifikation (siehe nächster Abschnitt) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden. Sie sind zwar nicht AIDS-definierend, sind jedoch ursächlich auf die HIV-Infektion zurückzuführen oder weisen auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hin. Noch später treten dann AIDS-definierende Erkrankungen auf, im Median 8 bis 10 Jahre nach der Erstinfektion. Sie führen – ohne ART – nach individuell unterschiedlich langer Zeit zum Tod.

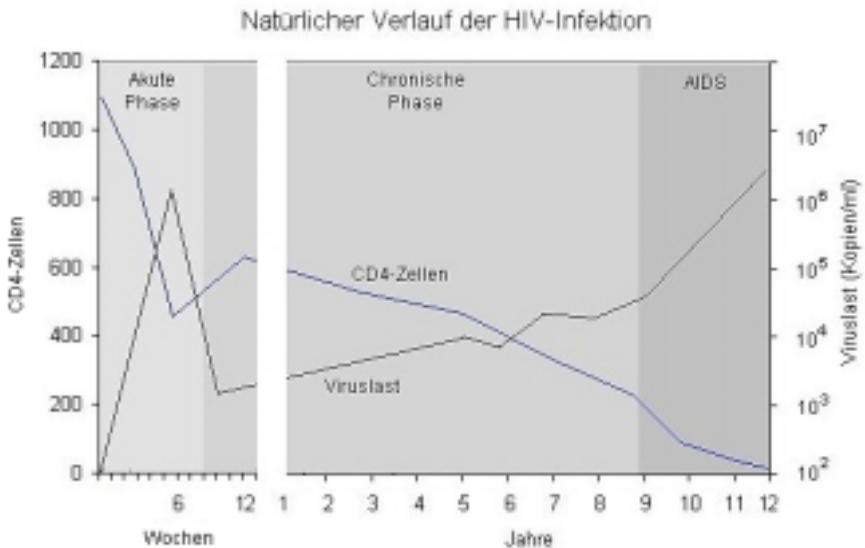


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf

Wie aus der Grafik ersichtlich ist, steigt die Viruslast – definiert als Zahl der HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Plasma – wenige Tage (meist 11-15 Tage) nach der Infektion steil an, um kurze Zeit darauf exorbitant hohe Werte zu erreichen; parallel dazu nimmt die Zahl der CD4-Zellen deutlich ab. Oft wird in diesen ersten Wochen eine Reduktion von mehreren 100 CD4-Zellen/ μ l beobachtet. Die Zahl der CD4-Zellen stabilisiert sich meist nach einigen Monaten wieder – erreicht oft sogar wieder Normbereiche, jedoch meist nicht mehr die individuellen Ausgangswerte. Zeitgleich mit dem Auftreten von Antikörpern 4-6 Wochen nach der Infektion reduziert sich die Viruslast in der Regel auf weniger als 1 % des Höchstwertes („Setpoint“) und bleibt anschließend jahrelang auch ohne Behandlung weitgehend stabil auf einem niedrigen Niveau, das individuell sehr unterschiedlich ist.

Zahlreiche Faktoren beeinflussen den Setpoint (siehe *Pathophysiologie*, Seite 59). Meist liegt er zwischen etwa 10.000 und 50.000 Kopien/ml, allerdings gibt es auch Menschen mit einem viralen Setpoint von weniger als 5.000 Kopien/ml oder mehr als 100.000 Kopien/ml. Je höher die Viruslast bzw. der virale Setpoint ist, umso rascher fallen die CD4-Zellen in der Folgezeit ab.

Ab unter 200 CD4-Zellen/ μ l, was meist als schwerer Immundefekt bezeichnet wird, muss mit AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Zu diesen zählen opportunistische Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten, aber auch Kaposi-Sarkome, maligne Lymphome, die HIV-Enzephalopathie und das Wasting-Syndrom. Ein „schwerer Immundefekt“ bedeutet nicht unbedingt, dass unmittelbar AIDS droht. Aber: je länger ein schwerer Immundefekt besteht, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit. Einige der schwersten AIDS-Erkrankungen (CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose) treten erst unter 100 CD4-Zellen/ μ l auf.

Bei AIDS-Patienten oder Patienten mit sehr niedrigen CD4-Zellen steigt – wenn nicht antiretroviral therapiert wird – die Viruslast langsam wieder an.

In der Zeit vor Einführung antiretroviraler Kombinationstherapien hatten etwa 50 % der HIV-Infizierten innerhalb von 10 Jahren die erste AIDS-definierende Erkrankung. Nach 14 Jahren waren es schon 70 %, und nur noch knapp 10 % der Patienten hatten CD4-Zellzahlen von mehr als 500/ μ l. Warum bei einigen Patienten nur wenige Jahre zwischen Infektion und AIDS liegen, bei anderen hingegen auch nach vielen Jahren weder klinisch noch immunologisch etwas passiert ist, wird mittlerweile besser verstanden. Vor allem individuelle, angeborene Faktoren (HLA-System, HIV-spezifische CTL-Antwort usw.), weniger auch virusspezifische Faktoren spielen eine Rolle. Einer der wichtigsten Faktoren für die Progression ist der virale Setpoint. Je höher die initiale Viruslast, desto schneller die Progression. Unter den Wirtsfaktoren ist auch das Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion wichtig: wer sich in jüngeren Jahren (unter 35) infiziert, hat eine etwa 50 % längere Progressionszeit als der, der sich später infiziert. Schneller progredient ist die Infektion auch bei Patienten mit ausgeprägten Symptomen während der akuten Infektion. Kein Zusammenhang besteht dagegen mit Infektionsmodus, speziellen Ernährungsgewohnheiten, viel oder wenig Schlaf, viel oder wenig Stress.

Ohne Behandlung gilt:

1. 90 % aller HIV-Infizierten sterben an AIDS.
2. Zwischen der ersten AIDS-Komplikation und dem Tod vergehen 2 bis 4 Jahre.

Sehr schnelle Krankheitsverläufe wie im Falle des New Yorker Patienten, der sich mit einem multiresistenten Virusstamm infizierte (Markowitz 2005), sind selten. Die allgemeine Tendenz mag sogar in eine ganz andere Richtung gehen, wenn sich bestätigt, was für viele andere Epidemien dokumentiert ist, nämlich dass sich die Virulenz vieler Erreger im Verlauf langsam abschwächt. Eine 2005 veröffentlichte Untersuchung fand, dass sich HIV-Stämme aus den Jahren 2002 und 2003 weniger gut vermehren als Stämme aus den Jahren 1986 bis 1989 (Arien 2005).

Mit der antiretroviralen Therapie hat sich der Verlauf der HIV-Infektion grundlegend geändert. In Ländern, die reich genug sind, ART flächendeckend anzubieten, gibt es einen „natürlichen Verlauf“ heute nur noch bei den Menschen, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen (oder wissen wollen).

CDC-Klassifikation

Die CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung unterscheidet drei klinische Kategorien A bis C und drei CD4-Zellzahlbereiche 1 bis 3 (CDC 1993b).

Kategorie A definiert das asymptomatische Stadium der HIV-Infektion, Kategorie C Patienten mit AIDS und Kategorie B alle anderen Patienten (nicht mehr asymptomatisch, aber auch kein AIDS; siehe Tabelle 1 und 2).

Ein Patient mit einer oropharyngealen Candidose und 350 CD4-Zellen/ μ l würde daher als Stadium B2 eingestuft. Rückstufungen – etwa von B nach A nach der Rückbildung eines Herpes zoster oder zurück nach 1 bei Anstieg der CD4-Zellzahlen von 300 auf 700/ μ l – werden nicht vorgenommen. Es gilt immer der CD4-Nadir, also der niedrigste jemals gemessene Wert der CD4-Zellen. Zu beachten ist, dass in den USA ein Wert von weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l ebenfalls als AIDS gewertet wird. Dort ist AIDS somit nicht ausschließlich eine klinische Diagnose.

Die CDC-Klassifikation ist nicht nur ein brauchbares epidemiologisches Instrument, sie erlaubt auch eine grobe Orientierung über die individuelle Situation des Patienten. Allerdings ist die 1993 zuletzt überarbeitete Klassifikation inzwischen leider auch veraltet. So bleibt die individuelle Therapiesituation (Vortherapien, vorhandene ART-Optionen, aktuelle Resistenzlage) vollkommen unberücksichtigt – obgleich sie die aktuelle Prognose des Patienten inzwischen wahrscheinlich viel stärker bestimmt als der CD4-Nadir oder frühere, längst ausgeheilte AIDS-Erkrankungen. Auch fehlen einige wichtige Erkrankungen, die im Grunde die Kriterien einer opportunistischen Infektion erfüllen, jedoch in den USA (dem Ort der Entstehung der Klassifikation) eher selten sind. Dazu zählt zum Beispiel die Infektion mit *Penicillium marneffe*, einer in Südostasien sehr verbreiteten, schweren Infektion bei HIV-Infizierten. Penicillosen sind in bestimmten Regionen die häufigsten Mykosen bei HIV!

Tabelle 1. 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 thrombozytopenie 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 Leukoencephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Tabelle 2. Labor-Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie 1: > 500 CD4-Zellen/ μ l
Kategorie 2: 200 bis 499 CD4-Zellen/ μ l
Kategorie 3: < 200 CD4-Zellen/ μ l

Aber auch andere Erkrankungen wurden bislang nicht beachtet, wie zum Beispiel Aspergillosen, Mikrosporidiosen, Leishmaniosen oder auch der Morbus Hodgkin. Umgekehrt dürften nur wenige HIV-Behandler hierzulande jemals mit einer Histoplasmose oder einer Isosporidiose konfrontiert werden. Es ist auch nicht nachvollziehbar, wieso das invasive Zervixkarzinom, eine doch eher seltene Erkrankung, in die AIDS-Klassifikation aufgenommen wurde, das Analkarzinom (das relative Risiko dürfte bei HIV-Infizierten mindestens genauso deutlich erhöht sein) jedoch nicht. Die Rufe nach einer Bearbeitung und Aktualisierung werden daher in den letzten Jahren lauter, zumal die AIDS-Diagnose in vielen Ländern erst den Zugang zu einer medizinischen Versorgung ermöglicht. Dennoch ist die CDC-Klassifikation die derzeit beste Einstufung der HIV-Infektion.

Epidemiologie

Die AIDS-Epidemie dramatischen Ausmaßes, die Mitte der 80er Jahre befürchtet wurde, hat in Deutschland bisher nicht stattgefunden. Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen ist 2007 zwar auf 2.752 angestiegen – kaum mehr als die Zahl der Kinder, die weltweit täglich mit HIV infiziert werden.

Wem haben wir das zu verdanken? Den Aufklärungskampagnen nach 1985? Haben wir weniger Drogenabhängige in Deutschland? Oder haben die Deutschen weniger Sex?

Die epidemiologischen Daten zu AIDS bieten zudem immer wieder Überraschungen. Nachdem AIDS als Virusinfektion erkannt war, hätte man zunächst annehmen können, dass sich die Epidemie zwar unterschiedlich schnell, aber relativ gleichförmig ausbreiten würde. Stattdessen war AIDS in zahlreichen Ländern jahrelang praktisch kein Thema, ohne dass man genau wusste, warum. Zwischen dem Beginn der Epidemie in den USA und in anderen Ländern lagen bis zu 20 Jahre. Einige Startpunkte sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Das ist die erste schlechte Nachricht zur globalen AIDS-Epidemie: Kein Land bleibt verschont. Die zweite schlechte Nachricht: Ein Land bleibt möglicherweise auch dann nicht verschont, wenn es zunächst so aussieht. In einigen westafrikanischen Ländern wie Kamerun lag die HIV-Prävalenz über einen Zeitraum von 5 bis 8 Jahren relativ stabil um 5 %. Heute liegt sie bei schwangeren Frauen um 10 %.

Die dritte und schlechteste Nachricht: Die Epidemie kennt nach oben keine Grenzen. Man hatte gehofft, dass in Ländern mit einer bereits sehr hohen Prävalenz die HIV-Infektion eine Art Plateau erreicht hätte. Dies scheint nicht der Fall zu sein. In Botswana stieg die HIV-Prävalenz unter schwangeren Frauen in den städtischen Zentren in den 4 Jahren nach 1997 von 39 % weiter auf 45 %. Bei den 25- bis 29-jährigen Schwangeren lag die Prävalenz bei 56 % (UNAIDS 2002, <http://hiv.net/link.php?id=170>)!

Tabelle 3: Zeitlich versetzter Beginn der HIV-Epidemie

Beginn	Region
Ende der 80er	Südostasien
1995	Ukraine, Weißrussland
1996	China (Guangxi, Guangzhou)
1996	Moldawien
1997	Djakarta
1998	Russland
1999	Lettland
1999	Litauen
1999	Kasachstan
2000	Usbekistan

Die gute Nachricht: In Uganda lag die HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in den frühen 90er Jahren etwa 13 %, heute nur noch um 4 %. Der Schlüssel zum Erfolg? HIV-Tests, deren Ergebnisse noch am gleichen Tag bekannt gegeben wurden; flächendeckende Kampagne zur Steigerung der Akzeptanz von Kondomen; Selbstbehandlungs-Kits für sexuelle übertragbare Krankheiten; landesweiter Sexualunterricht. Man muss es offensichtlich nur wollen und dem Willen die finanziellen Mittel geben (UNAIDS 2002, <http://hiv.net/link.php?id=170>).

Auch unter schwangeren Frauen wurde seit Mitte der 90er Jahre in Uganda ein Rückgang der HIV-Prävalenz beobachtet. Eine ähnlich positive Entwicklung scheint auch in Kenia begonnen zu haben. In einigen Städten ist die Prävalenz unter Schwangeren von 28 % auf 9 % gesunken. Zunehmender Kondomgebrauch und eine Änderung im Umgang mit Sex (weniger Partner) werden für diese Entwicklung als Gründe genannt.

Deutschland

Nach Schätzung des Robert-Koch-Institutes lebten Ende 2007 in Deutschland etwa 56.000 HIV-infizierte Menschen. Siehe dazu auch die folgende Tabelle 4 und <http://hiv.net/link.php?id=172> (RKI 2007a, 2007b). Die Zahl der Neuinfektionen steigt in Deutschland weiter langsam an.

Die globale Epidemie

Dies ist nicht der Ort für eine detaillierte Schilderung der HIV-Epidemie. Eine ausführliche Übersicht über die globale Epidemie wurde Ende 2007 von UNAIDS veröffentlicht (Tabelle 5). Sie steht im Internet unter <http://hiv.net/link.php?id=227>.

38 Grundlagen

Tabelle 4: HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten*

Menschen, die Ende 2007 mit HIV/AIDS leben	59.000
Männer	49.000
Frauen	10.000
Kinder	350
Infektionsweg bzw. Risiko	
Homosexueller Sex	34.500
Heterosexueller Sex	7.500
Herkunft aus Ländern mit hoher HIV-Prävalenz	9.000
i.v. Drogenabhängige	7.000
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger	500
Mutter-Kind-Transmission	550
Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland** im Jahr 2007	3.000
Neue AIDS-Erkrankungen** im Jahr 2007	1.100
Todesfälle bei HIV-Infizierten** im Jahr 2007	650
Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie	86.000
Gesamtzahl der AIDS-Erkrankungen** seit Beginn der Epidemie	33.800
Gesamtzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten** seit Beginn der Epidemie	27.000

* angepasst nach RKI, <http://hiv.net/link.php?id=229> ** vom RKI geschätzt

Tabelle 5: Die AIDS-Epidemie*

	HIV-infizierte Erwachsene und Kinder	HIV-Prävalenz unter Erwachsenen** (%)	Tägliche Neuinfektionen	Tägliche Todesfälle durch AIDS
Afrika südlich der Sahara	24.700.000	5,9	7.700	5.700
Süd- und Südostasien	7.800.000	0,6	2.400	1.600
Osteuropa und Zentralasien	1.700.000	0,9	740	230
Lateinamerika	1.700.000	0,5	550	180
Ost-Asien	750.000	0,1	270	120
Nordafrika und Naher Osten	460.000	0,2	180	100
Nordamerika	1.400.000	0,8	120	50
Karibik	250.000	1,2	70	50
West- und Zentraleuropa	740.000	0,3	60	30
Australien, Neuseeland und Pazifik	81.000	0,4	20	10
Gesamt	39.900.000	1,1	12.090	8.070

* Adaptiert nach WHO: AIDS Epidemic Update December 2007, <http://hiv.net/link.php?id=227>

** Erwachsene und Kinder

Fazit

HIV ist nicht so leicht übertragbar wie Grippeviren. Das macht die Prävention theoretisch einfacher. Wer selbst entscheiden kann und HIV nicht will, kann sich schützen und wird – von seltenen Ausnahmen abgesehen – nicht infiziert. Bei der nächsten Grippepandemie wird es diesen individuellen Schutz nicht geben: Während einer nur mittelschweren Pandemie würden in nur einem Jahr so viele Menschen sterben wie an HIV und AIDS in 25 Jahren.

Hat AIDS den Umgang mit der Sexualität verändert? Ohne Zweifel ja. Werden sich in Endemiegebieten Verhaltensnormen verändern? Vermutlich. Wird es weniger Sex geben vor der Ehe? Wird gar eine restriktivere Sexualmoral selektiert, und zwar im wahrsten Sinne des Wortes? Nicht auszuschließen.

Wohin läuft die globale Epidemie? In desaströsen Dimensionen auf dem afrikanischen Kontinent, in relativ kontrollierten Bahnen in den reicheren Ländern mit einer begrenzten HIV-infizierten Population.

Wird AIDS behandelbar? AIDS ist bereits behandelbar, jedenfalls in den wohlhabenden Ländern. Jenseits dieser protegierten Wohlstands-Oasen war lange Zeit Wüste, und erst seit einigen Jahren gibt es Anzeichen dafür, dass ART langfristig kein Privileg reicher Länder bleiben muss (siehe Literaturliste: „Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries“).

Die wahrlich phänomenalen Fortschritte, die die Medizin in den letzten 25 Jahren auf dem Gebiet der HIV-Medizin gemacht hat – man formuliere es noch einmal ganz langsam, Wort für Wort: "Die Behandelbarkeit einer nahezu invariabel tödlichen chronischen Viruserkrankung" – sind ein brillantes Kapitel der modernen Schulmedizin. Die folgenden gut 780 Seiten berichten davon im Detail.

Literatur

1. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet* 1983, 1: 956-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=6132270>
2. Andreani T, Modigliani R, le Charpentier Y, et al. Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood. *Lancet* 1983, 1: 1187-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=6133990>
3. Armbruster C, Kriwanek S, Vorbach H. Gender-specific differences in the natural history, clinical features, and socioeconomic status of HIV-infected patients: experience of a treatment centre in Vienna. *Wien Klin Wochenschr* 2000, 112: 754-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=11042904>
4. Arien KK, Troyer RM, Gali Y, Colebunders RL, Arts EJ, Vanham G. Replicative fitness of historical and recent HIV-1 isolates suggests HIV-1 attenuation over time. *AIDS* 2005; 19: 1555-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16184024>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>
6. Bobat R, Moodley D, Coutsooudis A, Coovadia H, Gouws E. The early natural history of vertically transmitted HIV-1 infection in African children from Durban, South Africa. *Ann Trop Paediatr* 1998, 18: 187-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=9924555>
7. Bowen PA 2nd, Lobel SA, Caruana RJ, et al. Transmission of HIV by transplantation: clinical aspects and time course analysis of viral antigenemia and antibody production. *Ann Intern Med* 1988, 108: 46-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=3276264>
8. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984, 311:1292-7.
9. Burger H, Weiser B, Robinson WS, et al. Transmission of lymphadenopathy-associated virus/human T lymphotropic virus type III in sexual partners. Seropositivity does not predict infectivity in all cases. *Am J Med* 1986, 81: 5-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=3014878>
10. Calzavara L, Burchell AN, Major C, et al. Increases in HIV incidence among men who have sex with men undergoing repeat diagnostic HIV testing in Ontario, Canada. *AIDS* 2002, 16: 1655-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12172087>
11. Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States. *Science* 1988, 239: 193-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=3336781>
12. Centers for Disease Control (1981c). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 409-10.
13. Centers for Disease Control (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 305-8.
14. Centers for Disease Control (1981a). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 250-2. Volltext: <http://hiv.net/link.php?id=144>
15. Centers for Disease Control (1982a). epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 249. <http://hiv.net/link.php?id=145>
16. 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. <http://hiv.net/link.php?id=146>

40 Grundlagen

17. Centers for Disease Control (1982c). A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 305. <http://hiv.net/link.php?id=147>
18. Centers for Disease Control (1982d). Opportunistic Infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 353. <http://hiv.net/link.php?id=148>
19. Centers for Disease Control (1982e). Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 365. <http://hiv.net/link.php?id=149>
20. Centers for Disease Control (1982f). Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among Patients with Hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 644. <http://hiv.net/link.php?id=151>
21. Centers for Disease Control (1982g). Epidemiologic Notes and Reports Possible Transfusion- Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31, 652. <http://hiv.net/link.php?id=150>
22. Centers for Disease Control (1982h). Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants – New York, New Jersey, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 665. <http://hiv.net/link.php?id=152>
23. Centers for Disease Control (1982i). Epidemiologic Notes and Reports Immunodeficiency among Female Sexual Partners of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31, 697. <http://hiv.net/link.php?id=154>
24. Centers for Disease Control (1982j). Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) in Prison Inmates – New York, New Jersey. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 700. <http://hiv.net/link.php?id=153>
25. Centers for Disease Control (1983). Current Trends Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Update. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983, 33: 309-11. Volltext: <http://hiv.net/link.php?id=143>
26. Centers for Disease Control (1985a). Provisional Public Health Service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985, 34: 1-5. <http://hiv.net/link.php?id=157>
27. Centers for Disease Control (1985b). International Notes Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome – Europe. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985, 34: 147. <http://hiv.net/link.php?id=156>
28. Centers for Disease Control (1985c). Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985, 34: 245. <http://hiv.net/link.php?id=155>
29. Centers for Disease Control (1986). Recommendations for preventing transmission of infection with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus during invasive procedures. *CDC, Department of Health and Human Services. Ann Intern Med* 1986, 104: 824-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=3010783>
30. Centers for Disease Control (1990). Possible transmission of HIV to a patient during an invasive dental procedure. *MMWR* 1990, 39: 489-93. <http://hiv.net/link.php?id=158>
31. Centers for Disease Control (1991a). Current trends preliminary analysis: HIV serosurvey of orthopedic surgeons, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991, 40: 309-12. <http://hiv.net/link.php?id=168>
32. Centers for Disease Control (1991b). Update: Transmission of HIV infection during invasive dental procedures - Florida. *MMWR* 1991, 40: 377-81. <http://hiv.net/link.php?id=159>
33. 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. <http://hiv.net/link.php?id=169>
34. Centers for Disease Control (1993b). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992, 41(RR-17). <http://hiv.net/link.php?id=184>
35. Centers for Disease Control (1994). HIV transmission in household settings - United States. *MMWR* 1994, 43: 353-6. <http://hiv.net/link.php?id=160>
36. Centers for Disease Control. (1995). HIV transmission in a dialysis center. *MMWR* 1995, 44: 404-12. <http://hiv.net/link.php?id=161>
37. Ciesielski C, Marianos D, Ou CY, et al: Transmission of HIV in a dental practice. *Ann Intern Med* 1992, 116: 798-805. <http://amedeo.com/lit.php?id=1567094>
38. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=182>
39. Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, et al. Maternal transmission of AIDS. *Pediatrics* 1984, 73: 382-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=6608091>
40. Decamps MC. Iran, la fuite en arrière. *Le Monde* 2005; 2 Dezember: 26.
41. Deschamps MM, Fitzgeralld DW, Pape JW, Johnson WD Jr. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. *AIDS* 2000, 14: 2515-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101063>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131190>
43. EuroHIV 2005. HIV/AIDS Surveillance in Europe: End-year report 2004, No. 71. <http://hiv.net/link.php?id=257>
44. European Study Group On Heterosexual Transmission Of HIV Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *Br Med J* 1992, 304: 809-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=1392708>
45. Friedland G, Kahl P, Saltzman B, et al. Additional evidence for lack of transmission of HIV infection by close interpersonal (casual) contact. *AIDS* 1990, 4: 639-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=2118767>
46. Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, et al. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. *N Engl J Med* 1986, 314:344-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=3456076>
47. 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.
48. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS. *Science* 1984, 224: 500-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=6200936>
49. Gottlieb MS, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6272109>
50. Groopman JE, Samgadharn MG, Salahuddin SZ, et al. Apparent transmission of human T-cell leukemia virus type III to a heterosexual woman with the AIDS. *Ann Intern Med* 1985, 102: 63-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2981497>
51. Hammer SM, Turmen T, Varedzis B, Perriens J. Antiretroviral guidelines for resource-limited settings: The WHO's public health approach. *Nat Med* 2002, 8: 649-50.
52. Harris C, Small CB, Klein RS, et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the AIDS. *N Engl J Med* 1983, 308: 1181-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=6221192>
53. Hubert JB, Burgard M, Dussaix E, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. *AIDS* 2000, 14: 123-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708282>
54. Jean SS, Pape JW, Verdier RI, et al. The natural history of HIV 1 infection in Haitian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999, 18: 58-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=9951982>
55. Kamradt T, Niese D, Brackmann HH, et al. Heterosexual transmission of HIV in hemophiliacs. *Klin Wochenschr* 1990, 68:1203-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=1981245>

56. Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, Kasper CK, Essex M. Antibody to human T-lymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs. Evidence for heterosexual transmission. *Ann Intern Med* 1985; 102: 623-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2984972>
57. Kumarasamy N, Solomon S, Flanagan TP, Hemalatha R, Thyagarajan SP, Mayer KH. Natural history of HIV disease in southern India. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 79-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12491206>
58. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the HIV by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333: 1721-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=7491134>
59. Lee CA. The natural history of HIV disease in haemophilia. *Blood Rev* 1998; 12: 135-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=9745883>
60. 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. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 2000; 181: 872-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
61. MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, et al. Repeat HIV testing, risk behaviors, and HIV seroconversion among young men who have sex with men: a call to monitor and improve the practice of prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 76-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782594>
62. Markowitz M, Mohri H, Mehndru S, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* 2005; 365: 1031-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15781098>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6975437>
64. Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P, et al. Seroepidemiology of HTLV-III antibody in Danish homosexual men: prevalence, transmission, and disease outcome. *Br Med J* 1984; 289: 573-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=6087972>
65. Melbye M, Njelesani EK, Bayley A, et al. Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of HIV infection and related conditions in Lusaka, Zambia. *Lancet* 1986; 2:1113-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=2877269>
66. Molotilov V, Sofronova R, Gusseyanova N. Rapid increase in HIV Rates --- Orel Oblast, Russian Federation, 1999---2001. *MMWR* 2003; 52:657-60. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5228a1.htm>
67. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1933-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513653>
68. Murphy DA, Mitchell R, Vermund SH, Futterman D. Factors associated with HIV testing among HIV-positive and HIV-negative high-risk adolescents: the REACH Study. *Pediatrics* 2002; 110: e36. <http://amedeo.com/lit.php?id=12205286>
69. Padian N, Marquis L, Francis DP, et al. Male-to-female transmission of HIV. *JAMA* 1987; 258: 788-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=3475478>
70. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe. Sicherheit der HIV-1-Diagnostika. <http://www.pei.de/themen/hivdiasa.htm>
71. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW. Risk of HIV transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. *JAMA* 1988; 259: 55-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=3334772>
72. Phair JP. Determinants of the natural history of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 2: S384-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10081512>
73. Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. AIDS in a heterosexual population in Zaire. *Lancet* 1984; 2: 65-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=6146009>
74. Pitchnik AE, Fischl MA, Spira TJ. AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. *JAMA* 1983; 250: 1310-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=6224028>
75. Pitchnik AE: AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. *JAMA* 1983; 250:1310 -2. <http://amedeo.com/lit.php?id=6224028>
76. Pokrovsky VV, Eramova EU: Nosocomial outbreak of HIV infection in Elista, USSR. V. International Conference on AIDS 1989, Montreal, Abstract W.A.O.5.
77. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. *Science* 1986; 234: 955-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=3022379>
78. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Frequent transmission of HTLV-III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS. *JAMA* 1985; 253: 1571-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=2983127>
79. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Heterosexually acquired HTLV-III/LAV disease (AIDS-related complex and AIDS). Epidemiologic evidence for female-to-male transmission. *JAMA* 1985; 254: 2094-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=2995695>
80. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med* 1986;314:131-2.
81. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. Springer-Verlag 2000; 43:555-589. <http://hiv.net/link.php?id=183>
82. Risk factors for AIDS among Haitians residing in the United States. Evidence of heterosexual transmission. The Collaborative Study Group of AIDS in Haitian-Americans. *JAMA* 1987; 257: 635-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=3795445>
83. RKI. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2007a. <http://hiv.net/link.php?id=172>
84. RKI. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten und Trends. 2007b. <http://hiv.net/link.php?id=229>
85. Rogers AS, Froggatt JW, Townsend T, et al. Investigation of potential HIV transmission to the patients of an HIV-infected surgeon. *JAMA* 1993; 269: 1795-1801. <http://amedeo.com/lit.php?id=8459510>
86. Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. Natural history of HIV type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics* 1999; 104: e56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10545582>
87. Stewart GJ, Tyler JP, Cunningham AL, et al. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. *Lancet* 1985; 2: 581-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=2863597>
88. UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2007. <http://hiv.net/link.php?id=227>
89. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 809-25, v-vi. <http://amedeo.com/lit.php?id=11144640>
90. 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/00/hivpositiv/pdf/EKAF_d.pdf
91. Vogt M, Luthy R, Bircher A, et al. Heterosexual transmission of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 1483-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=3875471>
92. Wormser GP, Bittker S, Forseter G, et al. Absence of infectious HIV type 1 in "natural" eccrine sweat. *J Infect Dis* 1992; 165: 155-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=1345794>
93. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985; 1:896-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=2858746>

2. Der HIV-Test

Wolfgang Preiser, Stephen Korsman

Das Wissen um eine HIV-Infektion hat heute – im Gegensatz zu früher – eine große therapeutische Relevanz. Deshalb ist es in den letzten Jahren zu einem Bewusstseinswandel gekommen: Galt ein HIV-Test früher als schwerwiegender Eingriff in die Rechte des Betroffenen, steht der Behandler in der ART-Ära geradezu in der Pflicht, dem Patienten notfalls nachdrücklich zu einem HIV-Test zu raten – nur die, die wissen, dass sie mit HIV infiziert sind, können ihre Lebenserwartung durch eine Therapie verlängern. Ein HIV-Test kann auch im Interesse Dritter wichtig sein – Beispiele sind die Testung eines Indexpatienten nach Nadelstichverletzungen sowie das Screening schwangerer Frauen. Neben der Individualdiagnostik werden HIV-Tests in großer Zahl zum Blut- und Organspender-Screening zur Gewährleistung der Infektionssicherheit verwendet sowie (oft anonymisiert) zur epidemiologischen Überwachung (UNAIDS, 1997a und 2001).

Wie testen?

Die HIV-Infektion wird in der Regel indirekt, d. h. über den Nachweis virusspezifischer Antikörper diagnostiziert (Gürtler 1996). Diese sind als Marker der humoralen Immunreaktion bei praktisch allen HIV-Infizierten nachweisbar und gleichbedeutend mit einer chronisch-aktiven HIV-Infektion. Im Gegensatz zu vielen anderen Viren bedeuten sie also nicht, dass eine Immunität vorliegt. Fälle nachgewiesener HIV-Infektion bei dauerhaft fehlender Antikörperreaktivität sind extrem selten und spielen in der Praxis so gut wie keine Rolle (Connick 2005, Kassutto 2005).

Neben der indirekten ist auch eine direkte Diagnose möglich: entweder durch Nachweis des infektiösen Virus (mittels Zellkultur – nur in Labors der biologischen Sicherheitsstufe 3), viralen Antigens (p24-Antigen-ELISA) oder viraler Nukleinsäure (= Virusgenom; NAT = nucleic acid testing). Zur Klärung des Infektionsstatus ist der direkte Virusnachweis nur selten erforderlich, beispielsweise bei Verdacht auf akute oder vertikal übertragene Infektion (siehe unten).

Neben qualitativen („ja/nein“-Aussage) haben quantitative Tests zum Virusnachweis eine große Bedeutung. Die Konzentration viraler RNA im Plasma, die so genannte „Viruslast“, ist zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel zur Steuerung der anti-retroviralen Therapie geworden (Berger 2001). Mit „HIV-Test“ (gelegentlich fälschlich „AIDS-Test“) meint man aber fast immer den Test auf HIV-spezifische Antikörper als Infektionsmarker.

HIV-Antikörper-Diagnostik

Die Testung auf HIV-Antikörper erfordert mindestens zwei unterschiedliche Tests:

1. Suchtest (Screening-Test) und
2. Bestätigungstest

Die meisten Suchtests basieren auf dem Prinzip des ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) oder verwandter Testformate (UNAIDS, 1997b). Suchtests müssen äußerst empfindlich (sensitiv) sein, um die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer

Ergebnisse gering zu halten. Auch Antikörper geringer Aktivität müssen erfasst werden, z. B. früh nach einer Primärinfektion.

Wenn das Ergebnis eines Suchtests reaktiv (positiv) ist, muss es durch (mindestens) einen Bestätigungstest abgesichert werden. Nie sollte allein auf der Grundlage eines reaktiven („positiven“) Suchtests eine HIV-Infektion diagnostiziert werden!

Suchtest

Viele kommerzielle ELISA-Suchtests werden als 96-Loch-Mikrotiterplatten angeboten; daneben gibt es eine Reihe anderer kommerziell verfügbarer Testformate. Suchtests werden häufig automatisiert durchgeführt, so dass große Zahlen von Patientenproben sicher und kostengünstig abgearbeitet werden können. So genannte Schnelltests werden unten gesondert behandelt.

Allen Antikörpertests liegt das Prinzip einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion zugrunde. Tests der 1. Generation verwendeten aus Zellkultur gewonnenes HIV-„Vollvirus“-Antigen, solche ab der 2. Generation rekombinant erzeugte Virusproteine oder synthetische Peptide, die immundominante Epitope darstellen.

Um bei „exotischen“ Virusstämmen ein falsch-negatives Ergebnis zu vermeiden, müssen die verwendeten Antigene Antikörper gegen alle in Frage kommenden Virustypen (HIV-1, HIV-2), -gruppen (HIV-1-N, HIV-1-O, HIV-1-M) und -subtypen (HIV-1 C, B etc.) erfassen (UNAIDS/WHO, 1992 und 1997). Wegen der Kreuzreaktivität ist eine serologische Differenzierung zwischen Infektionen mit verschiedenen Virus(sub)typen jedoch nur mit Hilfe spezieller Tests möglich.

Bei den meisten ELISA-Tests ist Virusantigen auf der so genannten Festphase (z. B. auf dem Boden der Nöpfchen der Mikrotiterplatte) gebunden. Gibt man Patientenserum hinzu, das Antikörper gegen diese Antigene enthält, kommt es zu einer spezifischen Antikörper-Antigen-Bindung. Durch einen Waschschrift werden alle nicht gebundenen Serumbestandteile, einschließlich aller sonstigen, nicht gegen HIV gerichteten Antikörper entfernt.

An das Virusantigen gebundene Antikörper werden anschließend durch Zugabe eines enzymmarkierten „Konjugates“ nachgewiesen. Das Konjugat kann entweder ein gegen menschliche Antikörper gerichteter Zweitantikörper z. B. von der Ziege sein („Antiglobulin“-Test) oder wiederum Virusantigen (oft dasselbe wie auf der Festphase: „immunometrischer“ oder Sandwich-Test; Tests der 3. Generation; diese erkennen Antikörper aller Klassen), jeweils an ein Enzymmolekül gekoppelt. Wiederrum entfernt ein Waschschrift alles ungebundene Konjugat.

Schließlich wird ein Substrat zugegeben. Wenn im vorausgegangenen Schritt Konjugat gebunden wurde, wird dieses Substrat durch die Aktivität des im Konjugat enthaltenen Enzyms umgesetzt, wodurch es zum Farbumschlag kommt. Die gemessene Intensität („optical density“, O.D.) dieser Farbreaktion ist proportional zum Antikörpergehalt der Probe. Positive und negative Kontrollproben müssen bei jedem Testansatz mitgeführt werden, und ihre O.D.-Werte werden oft zur Berechnung eines „Cut-off“-Wertes verwendet, um positive von negativen Werten zu unterscheiden.

Eine weitere häufig verwendete Methode ist der MEIA (microparticle enzyme immunoassay). Er basiert auf demselben Prinzip wie ein ELISA, jedoch besteht die

„Festphase“ aus Mikropartikeln in flüssiger Lösung. Der Nachweis erfolgt durch Zurückhalten der Partikel auf einer Membran und Messung der Enzymaktivität.

Einen Sonderfall stellen „kompetitive“, meist hoch-spezifische Tests dar: Hierbei werden gleichzeitig mit dem Patientenserum enzymmarkierte HIV-Antikörper auf die Festphase gegeben. Diese konkurrieren mit dem Patienten-Antikörper um die Antigen-Bindungsstellen. Hat der Patient keine HIV-Antikörper, stehen dem enzymmarkierten Antikörper alle Bindungsstellen zur Verfügung, und der Farbumschlag nach Zugabe eines konjugierten Zweitantikörpers und des Substrates fällt entsprechend stark aus. Und umgekehrt: Je mehr spezifische Antikörper das Patientenserum aufweist, desto schwächer der Farbumschlag. Die Farbreaktion fällt hierbei also umgekehrt proportional zum Antikörpergehalt der Patientenprobe aus.

Die verschiedenen Formate haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, und es ist daher wesentlich, zu wissen, auf welchem Format der jeweilige Test beruht.

Antikörpertests der 4. Generation kombinieren den HIV-Antikörpernachweis mit dem Nachweis des viralen p24-Antigens, um Virusantigen in der Patientenprobe noch vor der Bildung virusspezifischer Antikörper zu detektieren und so die „diagnostische Lücke“ (s. u.) zu verkleinern (Brust 2000). Dies ist in vielen Fällen sinnvoll, jedoch kann die Bestätigungstestung u. U. Probleme aufwerfen.

Die Genauigkeit eines Tests ist die Kombination zweier Faktoren: der Sensitivität (Empfindlichkeit) und der Spezifität. Sensitivität bezeichnet die Fähigkeit eines Tests, positive Proben richtigerweise als positiv zu identifizieren, Spezifität hingegen seine Fähigkeit, negative Proben richtigerweise als negativ zu identifizieren.

ELISA-Suchtests auf HIV sind extrem sensitiv (an die 100 %), was bedeutet, dass auch sehr geringe Mengen HIV-Antikörper – z. B. früh nach Infektion – nachgewiesen werden. Dies verringert das Risiko eines „falsch negativen“ Testergebnisses. Ist ein ELISA-Test 6 Monate nach einer potentiellen Ansteckung negativ, geht aufgrund der hohen Sensitivität die Wahrscheinlichkeit, mit HIV infiziert zu sein, praktisch gegen Null, sofern ein geeigneter Test verwendet wird (Preiser 2000).

Bis zum Inkrafttreten der in vitro-Diagnostika-Richtlinie 98/79/EG mussten HIV-Tests in Deutschland durch das Paul Ehrlich-Institut in Langen zugelassen werden. Für ab dem 07.12.2003 erstmals verkaufte HIV-Tests gilt das Medizinproduktegesetz; solche Produkte müssen die CE-Kennzeichnung aufweisen. Dabei wird unter anderem geprüft, ob ein neu zuzulassender HIV-Suchtest 600 HIV-positive Proben, darunter 200 HIV-2-positive, aus verschiedenen Infektions- bzw. Krankheitsstadien zu 100 % erkennen kann.

Bei Screening-Tests liegt das Hauptaugenmerk auf höchster Sensitivität, denn jede übersehene Infektion kann schlimme Folgen haben. Dies bedingt jedoch eine geringere Spezifität. Das bedeutet, dass das Testergebnis gelegentlich „falsch positiv“ sein kann. Der Test zeigt dann fälschlicherweise das Vorhandensein von Antikörpern gegen HIV an. Falsch positive Ergebnisse werden zum Beispiel durch eine Stimulierung des Immunsystems hervorgerufen (Virus-Infektionen, Schwangerschaft, Impfungen, Autoimmunerkrankungen). Die derzeit in Deutschland zugelassenen HIV-Suchtests weisen eine Spezifität von mindestens 99,5 % auf; das heißt, von 4.000 getesteten HIV-negativen Proben von Blutspendern dürfen maximal 20 ein falsch-reaktives Testergebnis aufweisen. Wegen der test-immanenten Möglich-

keit einer unspezifischen Reaktivität ist es besser, von „reaktivem“ Suchtest-Ergebnis zu sprechen als von „positivem“, um Missverständnisse zu vermeiden.

Um falsch positive (End-)Ergebnisse zu vermeiden, muss jeder reaktive ELISA-Test mit einem Bestätigungstest (Western-Blot oder IFT) kontrolliert werden. Erst dann sollte von einem „positiven HIV-Test“ gesprochen werden!

Laborfehler im eigentlichen Sinne sind selten, aber nie völlig auszuschließen (z. B. Verwechslung, Verschleppung von positivem Material beim Pipettieren etc.).

Wichtig: Ein reaktiver Suchtest macht noch keine HIV-Infektion! Nur der positive Bestätigungstest erlaubt die Diagnose, und normalerweise sollte erst ein bestätigtes Ergebnis dem Patienten mitgeteilt werden. Außerdem sollte möglichst eine zweite Probe getestet werden, vor allem wenn es sich um ein unerwartet positives Testergebnis handelt – die erste Probe könnte falsch beschriftet oder vertauscht worden sein. Bei "erwartet positivem" Testergebnis kann die dann notwendige Viruslast-Testung die zweite Antikörpertestung ersetzen.

Bestätigungstest

Hierfür ist in Deutschland (und den USA) ein Western-Blot- oder ein Immunfluoreszenz-Test (IFT, IFA) vorgeschrieben. In anderen Ländern (z. B. Großbritannien) kann eine Bestätigung durch Verwendung mehrerer verschiedener Immunoassays in definierter Abfolge erfolgen; diese Test-Algorithmen sind preiswerter und objektiver als der Western-Blot (Tamashiro 1993).

Der Western-Blot ist eine Methode, bei der Virus in Zellkulturen vermehrt, aufgereinigt und denaturiert (d. h. in seine Bestandteile zerlegt) und die verschiedenen Virusproteine mittels Elektrophorese entsprechend ihrem Molekulargewicht aufgetrennt werden. Anschließend werden sie auf eine Nitrocellulose-Membran übertragen (geblottet) und mit Patientenserum inkubiert. Sind im Serum gegen entsprechende virale Proteine gerichtete Antikörper vorhanden, binden sie sich an diese Proteine. Diese Antigen-Antikörper-Reaktion wird durch einen enzymmarkierten Zweitantikörper und passendes Substrat auf dem Teststreifen sichtbar gemacht, wobei die so genannten „Banden“ auftreten.

Die Proteine von HIV auf dem Western-Blot werden bezeichnet mit „p“ (für Protein) oder „gp“ (für Glykoprotein), gefolgt von der relativen Molekülmasse ($\times 1000$). Sie werden (am Beispiel des HIV-1-Western-Blots) in drei Gruppen eingeteilt: die env- oder Hüllproteine (gp41, gp120, gp160), die gag- oder Kernproteine (p18, p24/25, p55) und die pol- oder Polymerase-Proteine (p34, p40, p52, p68).

Der Western-Blot wird als Bestätigungstest nur dann durchgeführt, wenn der Suchtest reaktiv war. Es gibt HIV-1- und HIV-2-Western-Blots. Das Ergebnis des Western-Blots kann positiv oder negativ sowie (bei inkomplettem Bandenmuster) auch uneindeutig (grenzwertig oder unspezifisch) ausfallen.

Die Kriterien, die erfüllt sein müssen, um ein HIV-Western-Blot-Ergebnis als positiv zu beurteilen, werden uneinheitlich definiert. Das amerikanische Rote Kreuz verlangt mindestens drei Banden, darunter je eine gag-, pol- und env-Bande. Die US-Zulassungsbehörde FDA verlangt eine p24-, eine p34- sowie eine gp41- oder gp120/160-Bande (CDC, 1989). Nach einer WHO-Empfehlung kann ein Western-Blot dagegen schon bei lediglich zwei env-Banden als positiv beurteilt werden. In Deutschland gilt die DIN-Norm 58 969 Teil 41 („Serodiagnostik von Infektions-

krankheiten – Immunoblot“) (Deutsches Institut für Normung, 2000); danach ist eine Serumprobe dann HIV-positiv, wenn sie mit mindestens einem viralen Glykoprotein und einem der anderen HIV-Proteine reagiert. Alle anderen virusspezifischen Bandenmuster werden als fraglich angesehen.

Nachteile des Western-Blots sind der hohe Preis, der relativ hohe Aufwand sowie die unvermeidliche Subjektivität bei der Auswertung. In vielen Ländern wird daher ein Test-Algorithmus zur Bestätigung vorgezogen. Dieser besteht aus verschiedenen HIV-ELISA oder -Schnelltests mit bekannter Sensitivität und Spezifität im jeweiligen Untersuchungskollektiv, eingesetzt in definierter Abfolge. Die WHO empfiehlt bei beschränkten Ressourcen folgende Strategien (WHO 1992):

- Infektionsdiagnose bei einem klinisch Gesunden, sofern Populationsprävalenz <10 %: drei Tests;
- Diagnose bei einem klinisch Gesunden und Populationsprävalenz >10 % oder bei V. a. HIV-assoziierte Erkrankung unabhängig von der Prävalenz: zwei Tests;
- Screening von Blutspenden, sofern der Spender nicht über das Resultat informiert wird (!): ein Test.

Es ist ein spezifisches Problem der Suchtests der 4. Generation (die sowohl Antikörper als auch Virusantigen nachweisen), dass Bestätigungstests in der Phase vor der Antikörperbildung negativ ausfallen – denn sie weisen nur Antikörper, nicht aber Virusantigen nach. Eine reine Antigenreaktivität im Frühstadium einer HIV-Infektion kann durch Nukleinsäurenachweis bestätigt werden. In der Praxis gibt in solchen Fällen meist eine im Abstand einiger Tage als Verlaufskontrolle entnommene zweite Blutprobe Aufschluss.

Schnelltests (rapid / simple test devices)

Es gibt mittlerweile eine Reihe von HIV-Schnelltests, auch „point-of-care“- , „bedside“-Tests oder „rapid/simple test devices“ genannt. Diese basieren auf einem der vier immundiagnostischen Prinzipien Partikel-Agglutination, Immunodot (Dipstick), Immunofiltration oder Immunchromatografie (Giles 1999, Branson 2003). Meist kann Voll- oder Kapillarblut (aus Fingerbeere oder Ohrläppchen) verwendet werden. Das Abzentrifugieren erübrigt sich, und meist kann das Testergebnis in einer 15-30 Minuten abgelesen werden.

Etliche der Schnelltests haben eine interne Kontrolle in Form einer Kontrollbande, die anzeigt, ob das Probenmaterial und die Reagenzien richtig zugegeben wurden. Fehlt diese Bande, darf das Testergebnis nicht akzeptiert werden (wichtig zur Vermeidung falsch-negativer Resultate, wenn etwa bis zum Ablesen nicht lange genug gewartet wurde).

Schnelltests können zum Beispiel in der Notaufnahme nützlich sein, vor Notfall-Operationen, nach Nadelstichverletzungen und um die Rate „nicht abgeholter“ Testergebnisse zu minimieren. Hilfreich sind Schnelltests auch bei beschränkten Ressourcen (WHO 2004). Nichtsdestotrotz sollten an solche Tests dieselben Anforderungen gestellt werden wie an ELISA-Suchtests (WHO/UNAIDS 1998). In Industrieländern sollten Schnelltests nur zur ersten Orientierung verwendet werden und die Testung bei nächster Gelegenheit im Routine-Labor wiederholt werden. Problematisch sind bei Schnelltests – neben der unbedingt erforderlichen Schulung des

Durchführenden – oft auch Aufklärung und Einwilligung des Patienten. Ein auch von Laien durchführbarer HIV-Test birgt außerdem die Möglichkeit des Missbrauchs (Zwangstestung von Gefangenen o.ä.).

Inzwischen wurden mehrere HIV-Schnelltests durch die FDA zugelassen (Greenwald 2006). Besorgniserregende Erfahrungen (mindestens fünf HIV-Infizierte wurden informiert, dass ihr reaktives Schnelltest-Ergebnis falsch-positiv, sie also HIV-negativ seien!) unterstreichen die Notwendigkeit einer adäquaten Bestätigungstestung (CDC 2004). Einige Schnelltests haben zudem eine geringere Sensitivität als bislang angenommen: In einer Untersuchung in Kapstadt hatte ein beträchtlicher Teil HIV-infizierter Kindern falsch-negative Schnelltestergebnisse (Claassen 2006).

Probenmaterialien

Meistens werden für die HIV-Antikörpertestung Serum oder EDTA-Plasma, gelegentlich auch Vollblut eingesetzt. Wenn die Probe nicht sofort verarbeitet wird, sollten Plasma oder Serum von den korpuskulären Blutbestandteilen entfernt werden, da Hämolyse zu Problemen führen kann. Immunglobuline können sogar aus Blutstropfen eluiert („herausgelöst“) werden, die auf Filterpapiere aufgebracht und getrocknet wurden (Lillo 1992). Solche "dried blood spots" werden beim (anonymen) Bevölkerungsscreening aus den Guthrietest-Proben Neugeborener (deren Antikörperprävalenz die der Mütter widerspiegelt) (Peckham 1990) und in Ländern mit unzureichenden Kühl- und Transportmöglichkeiten eingesetzt. Vollständig getrocknete Blutproben HIV-Infizierter stellen kein Infektionsrisiko dar.

Alternativ können bei einigen Tests auch Urin oder Mundflüssigkeit (orales Transsudat, oft inkorrekt als „Speichel“ bezeichnet) verwendet werden (Tamashiro 1994; King 2000). 2004 wurde ein oraler Schnelltest der Firma OraSure Technologies FDA-zugelassen. Angeblich ermöglicht er einen Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1 oder HIV-2 mit einer Sensitivität von 99,3 % und einer Spezifität von 99,9 %. Weil Sensitivität und Spezifität nicht-invasiver Tests meistens deutlich geringer sind, sollte, wenn möglich, Blut als Probenmaterial verwendet werden. In jedem Falle macht ein reaktives Testresultat eine Bestätigungstestung notwendig.

Testleistung

HIV-Antikörpertests zählen zu den besten immunologischen Tests. Sensitivität (hoch = wenige falsch-negative Ergebnisse) und Spezifität (hoch = wenige falsch-positive Ergebnisse) sind die beiden wichtigsten Parameter. In der Praxis interessieren jedoch weniger Sensitivität und Spezifität eines Tests als vielmehr sein prädiktiver Wert (Vorhersagewert). Der positive prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient mit positivem Testergebnis auch wirklich infiziert ist; umgekehrt drückt der negative prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein Patient mit negativem Testergebnis tatsächlich nicht infiziert ist.

Tabelle 1: Diagnostische Vierfeldertafel.

		Testergebnis:	
		positiv	negativ
Infektionsstatus des Patienten (Referenztest):	positiv	richtig-positiv	falsch-negativ
	negativ	falsch-positiv	richtig-negativ

- Sensitivität
= Anzahl richtig-positiv / (Anzahl richtig-positiv + Anzahl falsch-negativ)
= Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests, wenn der Patient infiziert ist
- Spezifität
= Anzahl richtig-negativ / (Anzahl richtig-negativ + Anzahl falsch-positiv)
= Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests, wenn der Patient nicht infiziert ist
- Positiver Vorhersagewert (positiver prädiktiver Wert = PPV)
= Anzahl richtig-positiv / (Anzahl richtig-positiv + Anzahl falsch-positiv)
= Wahrscheinlichkeit, dass ein positiv getesteter Patient wirklich infiziert ist
 - Negativer Vorhersagewert (negativer prädiktiver Wert = NPV)
= Anzahl richtig-negativ / (Anzahl richtig-negativ + Anzahl falsch-negativ)
= Wahrscheinlichkeit, dass ein negativ getesteter Patient nicht infiziert ist

Der prädiktive Wert eines Tests hängt nicht nur von seiner Sensitivität und Spezifität ab, sondern auch von der HIV-Prävalenz (der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit, positiv bzw. negativ zu sein) in der getesteten Population. Zwei Beispiele sollen dies verdeutlichen.

Beispiel 1: Hohe HIV-Prävalenz: 10 % (d.h. 10 pro 100 sind infiziert)

Bei Verwendung eines Tests mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99 % (1 falsch-positiver auf 100), und bei Testung von 1000 Patienten, wird man das folgende Ergebnis erhalten:

- 100 richtig-positiv auf 1000
- 10 falsch-positiv auf 1000
- Positiver Vorhersagewert: 100 richtig-positiv / 110 gesamt positiv = 91%

Beispiel 2: Niedrige HIV-Prävalenz: 0.1 % (d.h. 1 pro 1000 ist infiziert)

Bei Verwendung desselben Tests (Sensitivität 100 %, Spezifität 99 %), und bei Testung von 1000 Patienten, wird man das folgende Ergebnis erhalten:

- 1 richtig-positiv auf 1000
- 10 falsch-positiv auf 1000
- Positiver Vorhersagewert: 1 richtig-positiv / 11 gesamt positiv = 9,1 %

Im ersten Beispiel sind über 90 % der positiv Getesteten auch tatsächlich infiziert, im zweiten nur weniger als jeder 10.! Die Abbildung 1 illustriert diesen Zusammenhang weiter anhand fiktiver Populationen mit HIV-Seroprävalenzen zwischen 0,02 % (europäische Blutspender) und 20 % (sexuell aktive Bevölkerungsgruppen in Hochendemieländern). Man erkennt, dass die Mehrzahl der positiven (oder genauer ausgedrückt, reaktiven) Testergebnisse bei ersteren falsch-positiv sind: Nur 4,8 % der hier positiv Getesteten sind wirklich infiziert! Umgekehrt sind 98 % der positiven Testergebnisse im Hochrisikokollektiv mit einer Durchseuchung von 20 % „echt“ (weswegen man laut WHO in Ausnahmefällen hier auf einen Bestätigungstest verzichten kann).

In Deutschland ist nur ein geringer Teil der im Suchtest reaktiven Blutspender (mit extrem niedriger HIV-Prävalenz) tatsächlich infiziert. Da jede Suchtest-Reaktivität mittels eines Bestätigungstests überprüft werden muss, bevor der Betroffene informiert wird, sollte dieses Phänomen eigentlich keine größeren Konsequenzen haben; denn wenn der Western-Blot das reaktive ELISA-Ergebnis nicht bestätigt, so ist der Patient bzw. Blutspender eben nicht HIV-„positiv“! Doch wird es leider oft ins Feld geführt, um die vermeintliche Minderwertigkeit von HIV-Tests zu „belegen“.

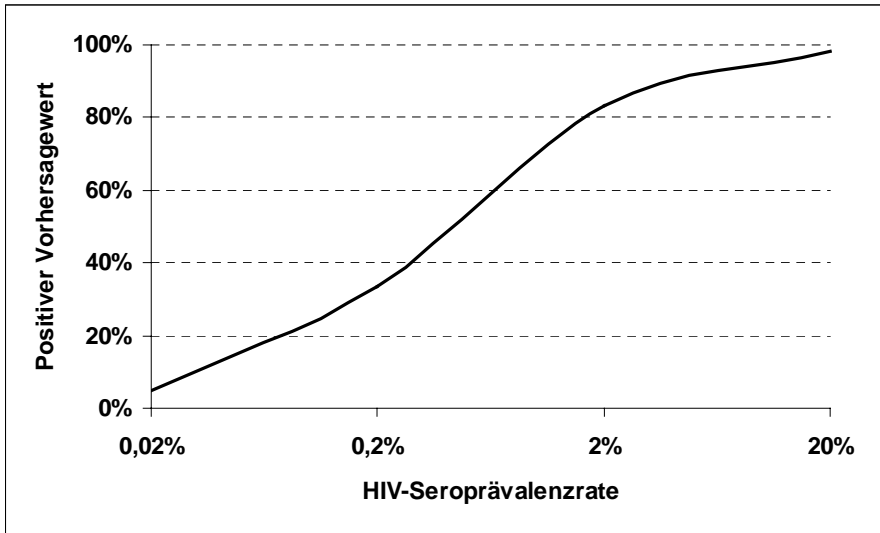


Abbildung 1: Beispiel für die Abhängigkeit des positiven Vorhersagewertes von der Seroprävalenz in der untersuchten Population. Annahme: Jeweils 10.000 Personen aus Populationen mit Seroprävalenzen von 0,02 % bis zu 20 % werden getestet mit einem Antikörpertest, der eine (hier vorgegebene) Spezifität von 99,6 % aufweist (d. h. es kommt zu 40 falsch-positiven Resultaten auf 10.000 Getestete).

Die „diagnostische Lücke“

Nach einer Infektion dauert es einige Wochen, bis der Körper nachweisbare Antikörper produziert. Dieses Phänomen bezeichnet man als „diagnostische Lücke“ oder „diagnostisches Fenster“ (Busch 1997), den Umschlag von negativ nach positiv als „Serokonversion“. Die derzeit verwendeten Suchtests können Antikörper sechs Wochen nach Neuinfektion zu etwa 80 % und ab der 12. Woche zu annähernd 100 % erkennen; nur sehr selten wird eine Infektion erst nach 3 oder gar 6 Monaten erkannt.

Suchtests der 4. Generation verkürzen das „diagnostische Fenster“ durch den simultanen Nachweis von Virusantigen (Gürtler 1998, Ly 2001). Obwohl diese Tests früher im Verlauf einer akuten Primärinfektion positiv werden, kann sich dann aus methodischen Gründen ein zweites „diagnostisches Fenster“ ergeben, in dem die Tests wieder negativ werden können (Meier 2001).

Bei beginnender Serokonversion ist der Antikörper-Suchtest zunächst grenzwertig oder nur schwach reaktiv. Beim zur Bestätigung durchgeführten Western-Blot sind zu diesem Zeitpunkt oft noch gar keine Banden nachweisbar oder nur ein unvoll-

ständiges Bandenmuster; häufig erscheint die p24-Bande als erste. Die Befundkonstellation in solchen Fällen unterscheidet sich oft nicht von der bei Nicht-Infizierten mit unspezifischer Reaktivität; auch hier kommen nicht selten isolierte p24-Banden vor. Es ist deshalb wichtig, dass dem Labor wesentliche Angaben (z. B. „V.a. Primärinfektion“, „Routinescreening“ etc.) gemacht werden.

Meistens lassen sich unklare Fälle durch eine Verlaufskontrolle rasch klären. Bei beginnender Serokonversion nimmt die Seroreaktivität innerhalb weniger Tage signifikant zu, und binnen weniger Wochen wird ein vollständiges Bandenmuster im Western-Blot nachweisbar. Von den individuellen Umständen hängt es auch ab, ob bereits zu Beginn zu einem Virus-Direktnachweis z. B. mittels PCR geraten wird. Vorsicht: Eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe kann den Direktnachweis erschweren und eventuell auch eine Serokonversion hinauszögern.

Man kann sich die allmähliche Zunahme der Seroreaktivität im Laufe der Serokonversion für epidemiologische Studien zunutze machen, um die Inzidenz bzw. Neuinfektionsrate zu messen – im Gegensatz zur gewöhnlichen Antikörpertestung, die nur die HIV-Prävalenz erfasst. Verschiedene Methoden werden eingesetzt:

„Detuned“ Teststrategien schätzen durch Kombination empfindlicher mit weniger empfindlichen Antikörpertests ab, bei welchem Anteil positiver Proben erst relativ kürzlich Primärinfektionen abgelaufen sind (Constantine 2003, Parekh 2005).

Aviditätstests unterscheiden durch Verwendung von Substanzen, die schwächere Antigen-Antikörper-Bindungen aufbrechen (wie sie bei „unreifen“ Antikörpern früh nach einer Primärinfektion vorliegen), mittels eines errechneten "Aviditätsindex" zwischen einer hohen (= alte Infektion) und einer niedrigen (= kürzlich erfolgte Infektion) Avidität (Suligoj 2002, Puchhammer-Stöckl 2005).

BED IgG capture ELISA – früh nach einer Primärinfektion ist das Verhältnis zwischen HIV-spezifischen und gegen andere Antigene gerichteten Antikörpern niedrig, im späteren Verlauf höher. Durch Abfangen aller IgG-Moleküle kann man den Anteil HIV-spezifischer Antikörper bestimmen anhand der Menge an HIV-Antigen, welches daran bindet. „BED“ bezieht sich auf die Subtypen B, E und D im kommerziell verfügbaren Test (Dobbs, 2004).

Wichtig ist, dass diese Testmethoden NICHT geeignet sind, um individuell eine frische HIV-Infektion zu diagnostizieren, sondern nur für epidemiologische Untersuchungen der HIV-Inzidenz verwendet werden sollen.

HIV-Nukleinsäure-Nachweis

Eine HIV-Infektion kann auch durch das Virus selbst nachgewiesen werden. Erforderlich ist dies nur bei speziellen Fragen wie bei Verdacht auf eine Primärinfektion oder zur Testung von Babys infizierter Mütter.

Virale Nukleinsäure (d. h. Virusgenom) kann mit verschiedenen Verfahren nachgewiesen werden, wie provirale cDNA in Leukozyten (EDTA-Vollblut) oder virale RNA im zellfreien Kompartiment (EDTA-Plasma bzw. EDTA-Vollblut).

Zum Nukleinsäurenachweis gibt es verschiedene kommerzielle und „in house“-Methoden. Diese basieren auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), der branched-DNA (b-DNA)-Methode, der Nukleinsäure-Sequenz-basierten Amplifikation (NASBA), der Ligase-Kettenreaktion (LCR) oder der real-time PCR. Die meisten

Tests stellen hohe Anforderungen an Laborausstattung, Qualifikation des Personals etc. und sind aufwendig, relativ fehleranfällig und teuer.

Die qualitative Testung auf Virusgenom dient als Infektionsmarker. Sie ergänzt die Antikörper-Diagnostik in besonderen Fällen (Verdacht auf frische Primärinfektion, Neugeborenes einer infizierten Mutter – siehe weiter unten).

Der quantitative Nachweis von HIV-RNA aus dem Plasma (sog. Viruslast-Testung) dient als prognostischer Marker, zur Therapiekontrolle und zur Abschätzung der Infektiosität (Berger 2002, Wittek 2007). Die empfindlichsten Tests können bis zu 50 Kopien/ml nachweisen. Als prognostischer und therapeutischer Marker ist die Viruslast-Testung aus der Klinik nicht mehr wegzudenken. Leider können sich viele Entwicklungsländer die derzeit verfügbaren Tests nicht leisten (Drosten 2006, Fiscus 2006).

Bei Verwendung von Viruslast-Tests zum Nachweis einer fraglichen HIV-Infektion (z.B. bei vermuteter frischer Infektion im „diagnostisches Fenster“) können auch bei Nichtinfizierten unter Umständen vermeintliche Viruslast-Werte bis zu etwa 1500 Kopien/ml ermittelt werden, mit potentiell verheerenden Folgen (siehe unten)!

Das Risiko der HIV-Übertragung durch Transfusion von Blut (oder durch Organtransplantate) ist durch sorgfältige Spenderauswahl – um Personen mit potentiellen Risikofaktoren für „blood-borne“ Infektionskrankheiten (neben HIV vor allem Hepatitis B und C) auszuschließen – und durch Spenderscreening enorm reduziert worden. Dazu ist in vielen Ländern inzwischen zusätzlich zu höchst empfindlichen Antikörpertests der HIV-Genomnachweis vorgeschrieben.

Es wurde vorgeschlagen, den Genomnachweis zum Screening von gepoolten (aus mehreren Einzelproben zusammen gemischten) oder ungepoolten Proben seronegativer Patienten in Hochrisikogruppen einzusetzen, um frische Infektionen im "diagnostischen Fenster" zu erkennen (Pilcher 2004, Pilcher 2005).

Testergebnisse

Falsch positive Ergebnisse sind bei einer angemessenen Bestätigungstestung sehr selten. Ein im Western-Blot bestätigt positives Ergebnis belegt daher das Vorhandensein HIV-spezifischer Antikörper und somit das Vorliegen einer HIV-Infektion.

Ein positives Testergebnis (d. h. Such- und Bestätigungstest positiv und Verwechslung durch eine zweite Probe ausgeschlossen) bedeutet, dass die getestete Person

- HIV-infiziert ist (d. h. das Virus hat, das AIDS verursachen kann) – außer bei Neugeborenen (s. unten) und
- potentiell andere Menschen mit HIV infizieren kann.

Ein negatives Testergebnis bedeutet:

- HIV-Antikörper wurden im Blut der getesteten Person zum Testzeitpunkt nicht nachgewiesen.

Dies bedeutet NICHT notwendigerweise, dass die Person nicht mit HIV infiziert ist: Der Test könnte theoretisch in die „diagnostische Lücke“ fallen. Antikörpernegative Personen können hochvirämisch und besonders infektiös sein! Jenseits der diagnostischen Lücke ist ein ELISA-Test nur sehr selten „falsch negativ“. In diesen

Fällen bedeutet ein negativer Test also, dass die Person nicht mit HIV infiziert ist – immer unter der Annahme, dass in der Zwischenzeit kein weiterer Risikokontakt stattgefunden hat.

Bei einem (seltenen) „uneindeutigen“ Ergebnis im Bestätigungstest sollte die Testung kurzfristig mit einer weiteren Blutprobe wiederholt werden. Insbesondere bei klinischer Symptomatik (Fieber, Lymphknotenschwellung, Ausschlag, neurologische Symptome) besteht der Verdacht auf eine akute HIV-Infektion, bei der die Serokonversion gerade erst begonnen hat, erste Antikörper damit zwar nachweisbar sind, die vollständige Bandbreite der Antikörper aber noch nicht vorhanden ist.

Bei uneindeutigem Western-Blot und klinischem und/oder anamnestischem Verdacht auf eine akute Primärinfektion sollte möglichst sofort versucht werden, das Virus-Genom nachzuweisen. Cave: Wenn dafür ein quantitativer HIV-RNA-Test aus dem Plasma durchgeführt wird, so muss bedacht werden, dass sich gelegentlich falsch positive Resultate ergeben (Rich 1999). Dabei handelt es sich um methodenbedingte, relativ niedrige Viruslastwerte, wie sie bei einer akuten Infektion (mit normalerweise sehr hoher Viruslast) unwahrscheinlich sind. Beachtet man dies nicht, so wird die Diagnose fälschlicherweise auf „infiziert“ lauten, mit möglicherweise schlimmen Folgen!

Sonderfall: Neugeborene HIV-infizierter Mütter

Obgleich das Mutter-Kind-Übertragungsrisiko in Industrieländern mittlerweile gering ist (siehe *Schwangerschaft und HIV*, Seite 359), bleibt eine Diagnostik HIV-exponierter Neugeborener essentiell. Normalerweise sind bis zum Alter von etwa 12–15 Monaten HIV-Antikörper nachweisbar, selten auch jenseits von 18 Monaten. Diese mütterlichen „Leih-Antikörper“ werden ab der 30. Schwangerschaftswoche als physiologischer „Nestschutz“ transplazentar übertragen, sind bei HIV allerdings ohne protektive Wirkung. Die Reaktivität positiver Antikörpertests nimmt im Laufe der Zeit ab. Früher musste man einen signifikanten Rückgang abwarten und konnte erst nach einem dreiviertel Jahr oder länger eine kindliche Infektion sicher ausschließen (Newell 1995). Persistieren HIV-Antikörper bei einem exponierten Kind über 15 Monate, liegt normalerweise eine HIV-Infektion vor.

Heute ermöglicht die PCR eine rasche Diagnose. Es ist bislang nicht geklärt, ob der Nachweis von proviraler (intrazellulärer) HIV-cDNA (aus Leukozyten) oder von (extrazellulärer) HIV-RNA (aus dem Blutplasma) empfindlicher ist. Auf alle Fälle müssen alle positiven Testergebnisse möglichst umgehend aus einer weiteren Probe bestätigt werden.

Wichtig: Viele Methoden zum HIV-Nukleinsäure-Nachweis können bei „exotischen“ (d. h. non-Subtyp-B) HIV-Subtypen (wie auch bei HIV-2) versagen und ein falsch-negatives Resultat liefern (Haas 1996). Daher sollte sicherheitshalber immer auch eine mütterliche Probe getestet werden – z. B. wenn die Mutter oder ihre Infektionsquelle nicht aus Europa stammt. Ist die Mutter (vor Therapiebeginn!) PCR-positiv, kann ein negatives Testresultat des Kindes verwertet werden. Bezüglich quantitativer RNA-Nachweismethoden gilt das bereits oben Angeführte zu fälschlicherweise niedrig-positiven Resultaten.

Bei exponierten Kindern werden zum Ausschluss einer HIV-Infektion mindestens zwei negative HIV-PCR-Befunde gefordert: der erste zwischen dem 1. und 4. Le-

bensmonat, der zweite nach dem 4. Lebensmonat, wegen der erst dann ausreichend hohen Aussagekraft zum Ausschluss einer kindlichen Infektion (Scarlati 1991). Zusätzlich sollte schon im 1. Lebensmonat (aber erst einige Tage nach der Geburt, vorher ist eine Kontamination mit mütterlichem Virus möglich) eine Nukleinsäuretestung durchgeführt werden, da eine möglichst frühe Diagnose der kindlichen Infektion wegen der Pneumocystis-Prophylaxe und der antiretroviralen Frühtherapie in den ersten Lebensmonaten von Bedeutung ist. Ist bereits diese erste Probe positiv, muss man von einer intrauterinen Infektion ausgehen (seltener); kam es zu einer perinatalen Infektion unter der Geburt (häufigstes Szenario), dann lässt sich Virus erst in den späteren Proben nachweisen. Cave: Stillen bedeutet eine signifikante Übertragungsgefahr; das Gesagte gilt nur, wenn eine postnatale Infektionsmöglichkeit ausgeschlossen ist. Auch bei negativen HIV-PCR-Befunden sollte das Verschwinden der mütterlichen Antikörper bei HIV-1-exponierten Kindern mindestens einmal dokumentiert werden.

Sonderfall: berufliche HIV-Exposition

(siehe auch *PEP-Kapitel*, Seite 707)

Ist der Indexpatient bekannt, sollte er – nach ärztlicher Aufklärung und Einwilligung – auf HBsAg, HCV-Antikörper und HIV-Antikörper getestet werden. Unter Umständen (z. B. Wochenende) ist ein Schnelltest zu erwägen (s. o.). Weil jede Verzögerung einer medikamentösen HIV-PEP ihre Erfolgchancen mindert (Puro 2004, Panlilio 2005): Im Zweifelsfall lieber eine oder zwei Dosen PEP einnehmen und sie nach Eintreffen des negativen Testergebnisses absetzen.

Ist der Indexpatient seronegativ, ist die Möglichkeit, dass er sich – ohne klinische Anhaltspunkte für ein akutes retrovirales Syndrom – in der „diagnostischen Lücke“ befindet, meist verschwindend gering. Ein direkter Virusnachweis (zum Ausschluss einer frischen Primärinfektion) ist daher im Normalfall nicht notwendig. Wichtig: Benutzte Injektionsnadeln etc. NICHT auf HIV-Antikörper oder -Genom testen! Aufwand, Kosten und die bleibende Unsicherheit (fragliche Aussagekraft) stehen in keinem Verhältnis zum äußerst geringen Infektionsrisiko.

Ist der Indexpatient HIV-positiv, sollten alle verfügbaren Informationen (u. a. Viruslast, Resistenzlage) in die Entscheidung über die HIV-PEP einfließen. Der Exponierte sollte unverzüglich mit einem Routine-Screeningtest auf HIV-Antikörper getestet werden (D-Arzt-Fall). Der Nachweis einer Seronegativität ist rechtlich wichtig, um im Infektionsfall Entschädigungen durchzusetzen. Kontrollen werden 6 Wochen, 3 und 6 Monate nach Exposition empfohlen (Ciesielski 1997). Ist der Indexpatient HIV- und HCV-infiziert, wird ein weiterer, sonst optionaler Test nach 12 Monaten empfohlen (Ridzon 1997). Beim Exponierten sollte immer ein HIV-Test (eventuell auch Virusgenomnachweis) durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf ein akutes retrovirales Syndrom besteht.

Meldepflicht

Nach § 7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes (s. Internetadressen) gilt eine nicht-namentliche Meldepflicht für den direkten oder indirekten (d. h. über Antikörper)

Nachweis von HIV. Dieser muss innerhalb von zwei Wochen mittels eines speziellen Formblattes direkt an das Robert-Koch-Institut geschickt werden.

Zur Meldung verpflichtet ist das Labor, das den positiven Test durchgeführt hat. Übermittelt wird nicht der Name des HIV-Positiven, sondern eine fallbezogene Verschlüsselung sowie Geschlecht, Monat und Jahr der Geburt, die ersten drei Ziffern der Postleitzahl der Hauptwohnung, Details der Testung, der wahrscheinliche Infektionsweg oder das wahrscheinliche Infektionsrisiko und das Land, in dem die Infektion wahrscheinlich erworben wurde.

Natürlich unterliegt auch ein nicht-anonym durchgeführter Test der beruflichen Schweigepflicht (Voß 2000).

Was ist in der Praxis zu beachten?

Nach wie vor ist die Testung auf HIV eine heikle medizinische Aufgabe. Es werden jedoch zunehmend Stimmen laut, die eine „Entstigmatisierung“ oder „Re-Medikalisierung“ der HIV-Testung fordern (Manavi 2005, Beckwith 2005; siehe auch www.hiv.net/link.php?id=261). Hintergrund ist, dass die vielfältigen Anforderungen an die informierte Einwilligung des Patienten nicht selten abschreckend wirken, Testungen unterbleiben und HIV-Infizierte nicht sachgerecht behandelt werden. Daher sehen die aktuellen Empfehlungen der CDC für viele Situationen das sogenannte „opt-out“-Screening vor: Hierbei wird der Patient zwar über den geplanten Test informiert, jedoch nicht ausführlich beraten, und der Test wird durchgeführt, es sei denn, der Patient verweigert ihn explizit (CDC 2006).

Ein positives Testergebnis hat, allen therapeutischen Fortschritten zum Trotz, noch immer erhebliche Konsequenzen für den Betroffenen. Jeder Patient muss deshalb vorab darüber informiert sein, dass er auf HIV getestet wird! Es muss nicht unbedingt ein schriftliches Einverständnis vorliegen, allerdings ist das Einverständnis des Patienten in der Kurve oder Akte durch den Arzt zu notieren. Bei Kindern oder Patienten, die unmündig sind oder ihr Einverständnis nicht geben können, müssen Eltern oder Sorgeberechtigte informiert werden.

Ergebnisse von HIV-Tests sollten möglichst nur von Ärzten mitgeteilt werden, die sich entweder mit HIV auskennen oder wissen, wohin sie kurzfristig Patienten mit einer frischen HIV-Diagnose schicken können – Menschen, die mit HIV neu konfrontiert werden, brauchen umgehend intensive Unterstützung.

Das positive Ergebnis eines HIV-Tests sollte niemals am Telefon mitgeteilt werden. Erstens ist so keine suffiziente Beratung möglich und zweitens kann die Reaktion des Patienten nicht vernünftig eingeschätzt werden – nicht selten entwickeln die Betroffenen Suizidgedanken. Gelegentlich wird sehr irrational und emotional reagiert, so dass ein langes Gespräch notwendig ist. Die Reaktion des Betroffenen ist nicht voraussehbar. Man sollte daher, wenn irgend möglich, einen Wiedervorstellungstermin und kein Telefonat vereinbaren (bei negativem Ergebnis kann man den Patienten dann immer noch anrufen...).

Aus den genannten Gründen ist ein „Jedermann-Schnelltest“ zur Selbstuntersuchung problematisch (Frith 2007). Sogenannte „point-of-care“- oder „bedside“-Tests können in bestimmten Situationen, z. B. in der Notfallaufnahme, sehr nützlich sein, bergen aber ebenfalls die Gefahr einer unsachgemäßen Verwendung ohne entsprechende Aufklärung, Beratung und Betreuung des Patienten.

Ein reaktives Suchtest-Ergebnis allein darf dem Patienten auf keinen Fall mitgeteilt werden, selbst wenn es etwa nach einer Nadelstichverletzung als vorläufige Grundlage ärztlichen Handelns dient. Zahlreiche Störfaktoren können einen Screening-Test falsch positiv ausfallen lassen; daher immer den Bestätigungstest abwarten! Wenn das Bandenmuster im Western-Blot nicht vollständig ist, handelt es sich möglicherweise um eine Serokonversion oder um eine Fehldiagnose. Solche Tests sollten immer mit dem Labor und mit einem erfahrenen HIV-Arzt besprochen werden – bevor der Patient informiert wird. Immer wieder erlebt man, dass Betroffene tage- oder wochenlang in dem Glauben gelassen werden, sie seien HIV-infiziert – nur weil ein ELISA-Test kreuzreagierte.

Auch bei einer im Western-Blot bestätigten HIV-Seropositivität gilt, dass dieses Ergebnis möglichst noch in einer zweiten, unabhängig gewonnenen Blutprobe bestätigt werden sollte – insbesondere bei unerwarteter Positivität.

Man sollte bei jedem HIV-Test wissen, warum man den Test macht. Ein Problem ist das gar nicht so seltene Phänomen der AIDS-Phobie – Menschen, die fest davon überzeugt sind, sie seien HIV-infiziert, oft ohne jegliches HIV-Risiko. Oft werden dann in engen Abständen und bei diversen Ärzten wahllos HIV-Tests gemacht, mitunter auch teure PCR-Tests. Solche Menschen (die manchmal zudem die Wahnvorstellung hegen, man enthalte ihnen das positive Testergebnis vor) brauchen psychologische und evtl. psychiatrische Hilfe.

Internetadressen zur HIV-Testung

- WHO: <http://www.who.int/> mit den folgenden Internetseiten:
- Department of Essential Health Technologies: <http://www.who.int/eh/en/>
- HIV/AIDS Diagnostics: <http://www.who.int/hiv/amds/diagnostics/en/index.html>
- Diagnostics and Laboratory Technology: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/en/index.html
- Robert Koch-Institut (RKI), Berlin: <http://www.rki.de/>
- Paul Ehrlich-Institut (PEI), Langen, Bundesamt für Sera und Impfstoffe: <http://www.pei.de/>
- Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz): <http://bundesrecht.juris.de/ifsg/index.html>
- The European Commission, Enterprise & Industry, Medical Devices: http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/index.htm mit Informationen über die In Vitro Diagnostic Directive (IVDD)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA: <http://www.cdc.gov/hiv/testing.htm>, http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing
- U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Licensed / Approved HIV, HTLV and Hepatitis Tests: <http://www.fda.gov/cber/products/testkits.htm>

Literatur

1. Beckwith CG, Flanagan TP, del Rio C, Simmons E, Wing EJ, Carpenter CCJ, Bartlett JG. It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1037–1040. <http://amedeo.com/lit.php?id=15824997>
2. Berger A, Preiser W, Doerr HW. The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2001; 20: 23–30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11163579>
3. Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:713–721. <http://amedeo.com/lit.php?id=12003963>
4. Branson BM. Patientennahe Schnelltests für den Nachweis von HIV-Antikörpern. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. *J Lab Med* 2003; 27:288–295.
5. Brust S, Duttmann H, Feldner J, Görtler 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064116>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845513>
7. Centers for Disease Control and Prevention. Interpretation and Use of the Western-Blot Assay for Serodiagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections. *MMWR* 1989; 38: 1–7. <http://amedeo.com/lit.php?id=2501638>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Protocols for confirmation of reactive rapid HIV tests. *MMWR* 2004; 53: 221–222. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5310a7.htm>
9. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006;55(No. RR-14):1–17. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5514.pdf>
10. Ciesielski CA, Metter 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845512>
11. Claassen M, van Zyl GU, Korsman SN, Smit L, Cotton MF, Preiser W. Pitfalls with rapid HIV antibody testing in HIV-infected children in the Western Cape, South Africa. *J Clin Virol* 2006; 37: 68–71. <http://amedeo.com/lit.php?id=16875874>
12. Connick E. Incomplete antibody evolution and seroreversion after treatment of primary HIV type 1 infection: What is the clinical significance? *Clin Infect Dis* 2005; 40:874–875. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736022>
13. Constantine NT, Sill AM, Jack N, et al. Improved classification of recent HIV-1 infection by employing a two-stage sensitive/less-sensitive test strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:94–103. <http://amedeo.com/lit.php?id=12514420>
14. 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.
15. Dobbs T, Kennedy S, Pau C-P, McDougal JS, Parekh BS. Performance characteristics of the immunoglobulin G-capture BED-Enzyme Immunoassay, an assay to detect recent human immunodeficiency virus type 1 seroconversion. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2623–2628. <http://amedeo.com/lit.php?id=15184443>
16. Drosten C, Panning M, Drexler JF, et al. Ultrasensitive monitoring of HIV-1 viral load by a low-cost real-time reverse transcription-PCR assay with internal control for the 5' long terminal repeat domain. *Clin Chem* 2006; 52:1258–1266. <http://amedeo.com/lit.php?id=16627558>
17. Fiscus SA, Cheng B, Crowe SM, et al. HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. *PLoS Med* 2006; 3: e417. <http://amedeo.com/lit.php?id=17032062>
18. Frith L. HIV self-testing: a time to revise current policy. *Lancet* 2007; 369: 243–245. <http://amedeo.com/lit.php?id=17240291>
19. Giles RE, Perry KR, Parry JV. Simple/rapid test devices for anti-HIV screening: Do they come up to the mark? *J Med Virol* 1999; 59:104–109. <http://amedeo.com/lit.php?id=10440816>
20. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Current Infectious Disease Reports* 2006; 8:125–131. <http://amedeo.com/lit.php?id=16524549>
21. Görtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996; 348:176–179. <http://amedeo.com/lit.php?id=8684160>
22. Görtler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *J Virol Meth* 1998; 75:27–38. <http://amedeo.com/lit.php?id=9820572>
23. Haas J, Geiss M, Böhrer T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis* 1996; 174:224–225. <http://amedeo.com/lit.php?id=8656008>
24. Kassutto S, Johnston MN, Rosenberg ES. Incomplete HIV type 1 antibody evolution and seroreversion in acutely infected individuals treated with early antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:868–73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736021>
25. King SD, Wynter SH, Bain BC, Brown WA, Johnston JN, Delk AS. Comparison of testing saliva and serum for detection of antibody to human immunodeficiency virus in Jamaica, West Indies. *J Clin Virol* 2000; 19:157–161. <http://amedeo.com/lit.php?id=11090751>
26. Lillo F, Varnier OE, Mantia E, Terragna A, et al. Detection of HIV-1 antibodies in blood specimens spotted on filter-paper. *Bull World Health Organ*. 1992;70:323–326. <http://amedeo.com/lit.php?id=1638660>
27. Ly TD, Laperche S, Courouac AM. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third-and fourth-generation screening assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:104–110. <http://amedeo.com/lit.php?id=11305462>
28. Manavi K, Welsby PD. HIV testing: Should no longer be accorded any special status. *Brit Med J* 2005; 330:492–493. <http://amedeo.com/lit.php?id=15746110>
29. Meier T, Knoll E, Henkes M, Enders G, Braun R. Evidence for a diagnostic window in fourth generation assays for HIV. *J Clin Virol* 2001;23:113–116. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595590>
30. Newell ML, Loveday C, Dunn D, Kaye S, Tedder R, et al. Use of polymerase chain reaction and quantitative antibody tests in children born to HIV-1-infected mothers. *J Med Virol* 1995; 47:330–335. <http://amedeo.com/lit.php?id=8636699>
31. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heine W, Ross CS. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1–17. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm>
32. Parekh BS, McDougal JS. Application of laboratory methods for estimation of HIV-1 incidence. *Indian J Med Res* 2005; 121: 510–518. <http://amedeo.com/lit.php?id=15817960>
33. Peckham CS, Tedder RS, Briggs M, Ades AE, Hjelm M, Wilcox AH, Parra-Mejia N, O'Connor C. Prevalence of maternal HIV infection based on unlinked anonymous testing of newborn babies. *Lancet*. 1990 Mar 3;335(8688):516–519. <http://amedeo.com/lit.php?id=1968537>
34. Pilcher CD, Price MA, Hoffman IF, et al. Frequent detection of acute primary HIV infection in men in Malawi. *AIDS* 2004; 18: 517–524. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090805>
35. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med* 2005; 352:1873–1883. <http://amedeo.com/lit.php?id=15872202>
36. Preiser W, Brink NS, Hayman A, Waite J, Balfe P, Tedder RS. False-negative HIV antibody test results. *J Med Virol* 2000; 60:43–47. <http://amedeo.com/lit.php?id=10568762>
37. Puchhammer-Stöckl E, Schmied B, Rieger A, et al. Low proportion of recent human immunodeficiency virus (HIV) infections among newly diagnosed cases of HIV infection as shown by the presence of HIV-specific antibodies of low avidity. *J Clin Microbiol* 2005; 43:497–498. <http://amedeo.com/lit.php?id=15635026>

58 Grundlagen

38. Puro V, Cicalini S, De Carli G, et al. Post-exposure prophylaxis of HIV infection in healthcare workers: recommendations for the European setting. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 577–584. <http://amedeo.com/lit.php?id=15330131>
39. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, et al. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130:37–39. <http://amedeo.com/lit.php?id=9890848>
40. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9070472>
41. Scariatti G, Lombardi V, Plebani A, et al. Polymerase chain reaction, virus isolation and antigen assay in HIV-1-antibody-positive mothers and their children. *AIDS* 1991, 10:1173–1178. <http://amedeo.com/lit.php?id=1786144>
42. Suigoi B, Galli C, Massi M, et al. Precision and accuracy of a procedure for detecting recent human immunodeficiency virus infections by calculating the antibody avidity index by an automated immunoassay-based method. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4015–4020. <http://amedeo.com/lit.php?id=12409368>
43. Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. *Bull World Health Organ* 1994; 72:135–143. <http://amedeo.com/lit.php?id=8131250>
44. Tamashiro H, Maskill W, Emmanuel J, Fauquex A, Sato P, Heymann D. Reducing the cost of HIV antibody testing. *Lancet* 1993;342:87–90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8100916>
45. UNAIDS (1997a): Blood safety and HIV. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, October 1997. WC 503.3 <http://hiv.net/link.php?id=232>
46. UNAIDS (1997b): HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, November 1997. WC 503.1 <http://hiv.net/link.php?id=233>
47. UNAIDS (2001): Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance: selection, evaluation, and implementation. WHO/CDS/CSR/EDC/2001.16. UNAIDS/01.22E. <http://hiv.net/link.php?id=234>
48. UNAIDS / WHO. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly Epidemiological Record* 1992; 67:145–149. <http://amedeo.com/lit.php?id=1599842>
49. UNAIDS / WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly Epidemiological Record* 1997;72:81–87. <http://amedeo.com/lit.php?id=9238418>
50. Voß L. HIV-Testpolitik und -Testpraxis in Deutschland – eine Bestandsaufnahme. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2000; 43:683–93.
51. WHO / UNAIDS. The importance of simple/rapid assays in HIV testing. *Weekly Epidemiological Record* 1998;73:321–326. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7342.pdf>
52. WHO. Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings. Geneva 2004. <http://www.who.int/hiv/pub/vct/rapidhivtests/en/>
53. WHO. Global programme on AIDS. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 67: 145–152. www.hiv.net/link.php?id=262
54. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7(3): 237–246. <http://amedeo.com/lit.php?id=17489731>

3. Pathophysiologie der HIV-Infektion

Andrea Rubbert 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 Erkrankung ist sowohl durch virale als auch durch Wirtsfaktoren bestimmt. Die Relevanz der Wirtsfaktoren wird daran deutlich, dass Patienten trotz gleicher Infektionsquelle oft sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe haben. Zwar wurde in Einzelfällen ein defektes Virus als Ursache für einen günstigen Krankheitsverlauf identifiziert (Kirchhoff 1995), doch liegen bei der Mehrzahl der Infizierten replikationskompetente Viren mit hohem „turnover“ vor. Die Identifizierung bzw. Charakterisierung von Wirtsfaktoren ist 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 etwas 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).

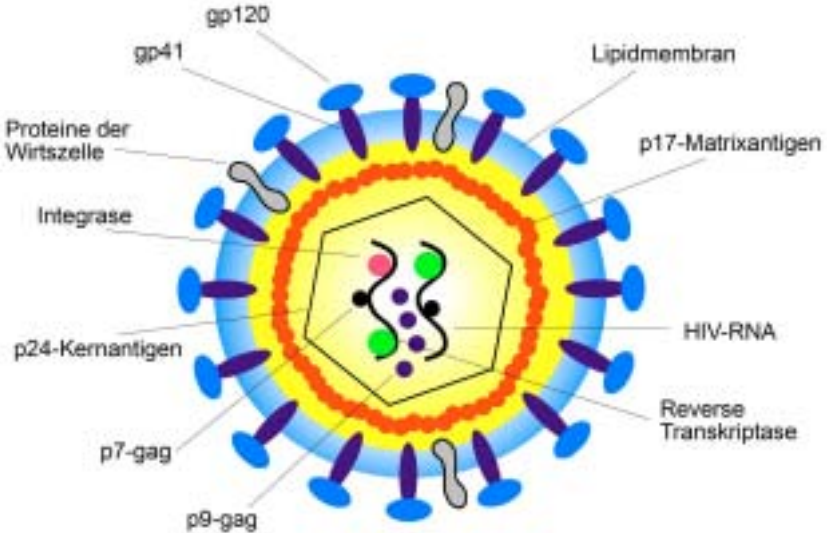


Abbildung 1: HIV und seine Gene.

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 in: Wong-Staal 1991) (Abb. 2).

Das „klassische“ Aufbauschema 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 nu-

kleäre Exportfaktor, ist wichtig für die Umstellung der Expression früher regulatorischer Proteine zu den später synthetisierten Strukturproteinen.

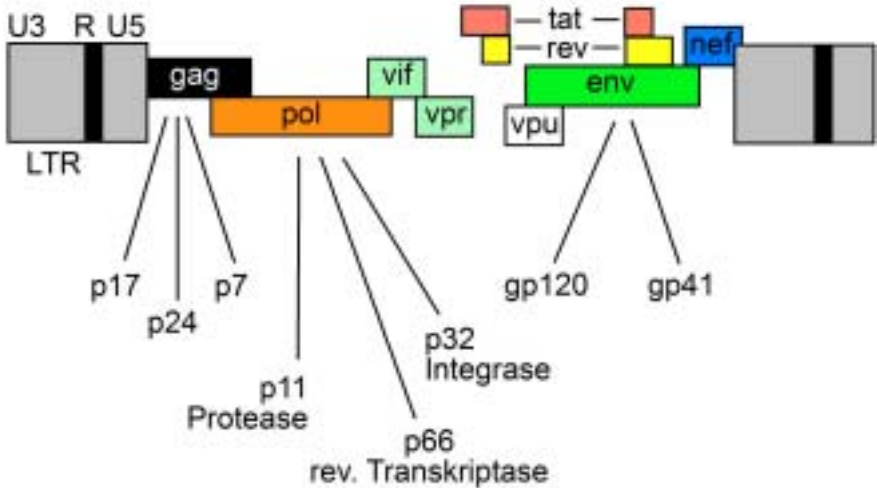


Abbildung 2: Aufbau eines HIV-Virionpartikels.

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 Promotoren stimulieren und scheint für die Virusreplikation in nichtteilenden Zellen wie z. B. Makrophagen von Bedeutung zu sein. *Vpr* ist für den Transport des viralen Präintegrationskomplexes zum Kern von Bedeutung (Übersicht in: 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. 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 (Abb. 3a).

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

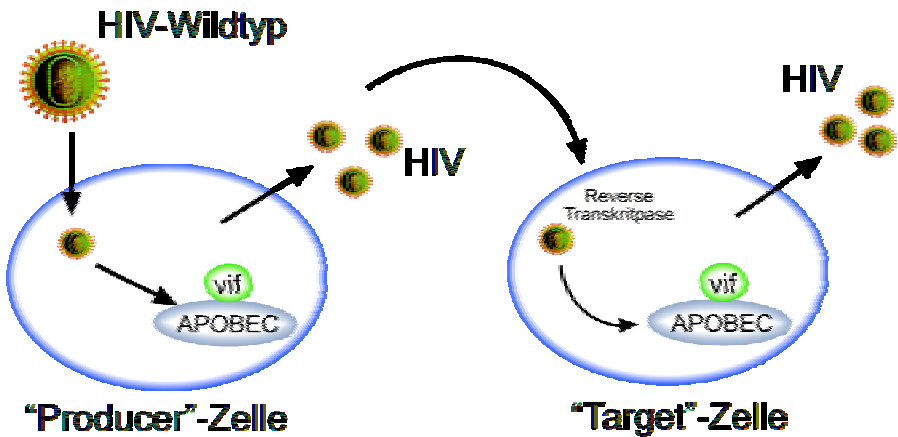


Abbildung 3a: Replikation von Wildtyp-HIV. In Anwesenheit von *vif* wird APOBEC3G neutralisiert, und es kommt zur ungestörten fortgesetzten Replikation von HIV in der Zielzelle.

Die antivirale Aktivität von APOBEC3G zwischen verschiedenen Spezies 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 (Abb. 3b). Ist *vif* dagegen anwesend, wird APOBEC3G komplexiert und nicht in Virionen inkorporiert, die die Zelle verlassen.

Auch die Tatsache, dass APOBEC3G in Lymphozyten und Makrophagen, den hauptsächlichen 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.

Neue Daten zeigen, dass der Aktivitätszustand der Lymphozyten entscheidend die enzymatische Funktion von APOBEC3G beeinflusst (Chiu 2005). Die Bindungsstellen von *vif* an APOBEC3G wurden inzwischen charakterisiert und der intrazelluläre Abbauweg von APOBEC3G über proteasomale 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 Therapieansatz für die HIV-Infektion darstellen. Der entscheidene Vorteil: Werden zelluläre Strukturen anstatt viraler Proteine therapeutisch blockiert, ist das Risiko, dass sich hierbei Resistenzen ausbilden, sehr gering.

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

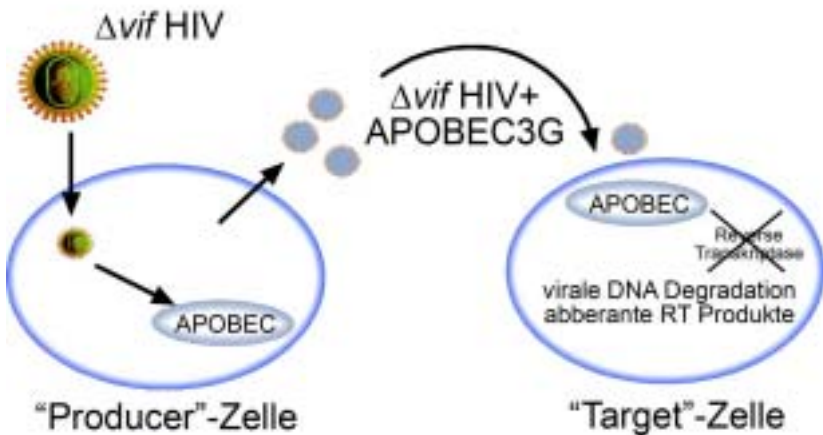


Abbildung 3b: Replikation von *vif*-defekten HIV-Isolaten. Es kommt zur Infektion der primären Zelle; da aber *vif* fehlt, wird APOBEC3G in die sich bildenden Viren inkorporiert und hemmt die reverse Transkription in den nachfolgenden Zielzellen.

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.

Somit ergibt sich folgendes Modell (Abb. 4): T-trope HIV-Isolate, die vorwiegend aktivierte PBMC und Zelllinien infizieren, benutzen CXCR4 für den Eintritt in 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 auch schon mit einer „Schnappfeder“ oder „Mausefalle“ verglichen wurde. Dabei kommt es zu einer Insertion des hydrophoben gp41-NH₂-terminalen Endes in die Membran der Zielzelle.

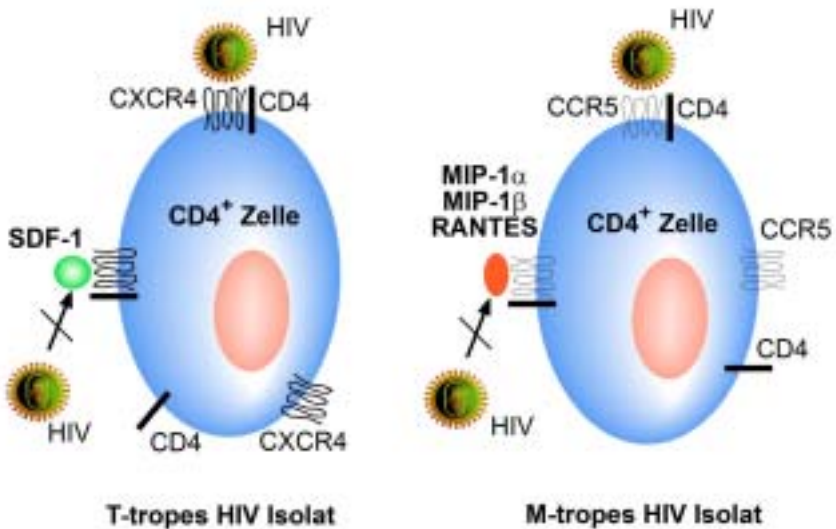


Abbildung 4: Hemmung des Viruseintritts CXCR4-gebrauchender (T-zelltroper) und CCR5-gebrauchender (monozytotroper) HIV-Isolate durch die natürlichen Liganden der Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4

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 (Enfuvirtide, siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 137) konstruiert, die an gp41 in diesen Bereichen binden und seine konformationelle Veränderung - und somit die Membranfusion von Virus und Zielzelle - hemmen.

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 von homozygoten Genträgern 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 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 ist außerdem vom Aktivierungszustand der CD4⁺ T-Zellen abhängig. 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 initial 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, befinden sich in klinischen Studien (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 132). 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), und 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 an längere RNA komplementär binden, die schließlich degradiert wird. Dieses Prinzip wird bereits aktuell in Pflanzen wegen seiner möglichen antiviralen Aktivität eingesetzt. Theoretisch ist aber auch hierbei eine Resistenzentwicklung möglich. Der Einsatz von siRNA gegen CCR5 kann in vitro selektiv die Expression von CCR5 hemmen (Übersicht: Abb. 5).

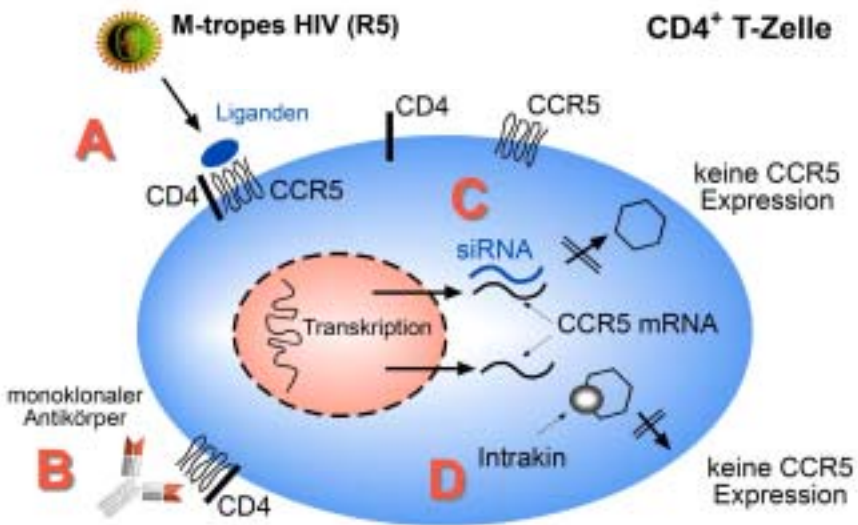


Abbildung 5: Möglichkeiten einer Blockade von Infektionen mit CCR5-tropen Virusisolaten: Blockade des CCR5 an der Zelloberfläche durch nicht-agonistische Liganden (A) oder monoklonale Antikörper (B). Der Einsatz von siRNA (C) oder Intrakinen (D) kann die Expression des CCR5 an der Zelloberfläche verhindern.

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 der Membranfusion

Nach der Membranfusion entleert sich der Viruskern in das Zytoplasma („Uncoating“). HIV kann auch in Affen-Lymphozyten eindringen, wird aber vor bzw. während der frühen reversen Transkription gestoppt. Diese intrazelluläre Resistenz wird durch TRIM5 α_{th} 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 Lenti-

viren hemmen und scheinen somit ein zellulärer antiviraler Resistenzfaktor zu sein, deren vollständige Bedeutung aktuell noch gar nicht erfasst werden kann. Unklar ist weiterhin der genaue Wirkungsmechanismus, wie TRIM5 α mit der frühen reversen Transkription von Retroviren interagiert. Es wird postuliert, dass TRIM5 α mit dem „Uncoating“, also der Freisetzung viraler RNA ins Zytoplasma der Targetzelle interferiert.

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 (Abb. 6).

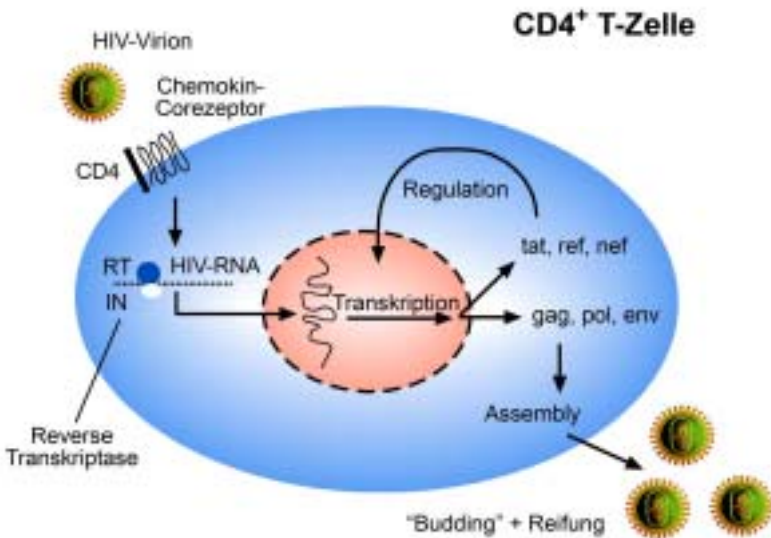


Abbildung 6: Lebenszyklus von HIV innerhalb einer Zielzelle (CD4 $^+$ T-Zelle)

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. Deshalb wird auch die Blockade der Integrase, die zwischen verschiedenen klinischen HIV-1 Isolaten hoch konserviert ist, als therapeutische Strategie verfolgt. Mit Raltegravir wurde kürzlich der erste Integrase-Inhibitor für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 139).

Der molekulare Mechanismus, der erklärt, warum HIV so schlecht in ruhenden CD4⁺ T-Zellen repliziert, war lange ungeklärt. 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-κB, einem Transkriptionsfaktor. Hemmt man Murr1 durch siRNA, so kann eine Replikation von HIV in ruhenden CD4⁺ T-Zellen beobachtet werden (Ganesh 2003). APOBEC3G (siehe oben) spielt auch hier offensichtlich eine wichtige Rolle, da es in inaktiven CD4⁺ T-Zellen in einer enzymatisch aktiven Form mit niedrigem Molekulargewicht im Zytoplasma vorliegt und die HIV-Replikation blockieren kann (Chiu 2005). Um diesem Effekt zu entgehen, versucht HIV 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. 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-κB. Nach Stimulation durch Mitogene oder Zytokine wird NF-κB 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 und von einer hohen Mutationsrate begleitet. Die Irrtumsrate der reversen Transkriptase wird auf durchschnittlich 10 Fehler pro Genom für jede Replikationsrunde geschätzt. Neben replikationsinkompetenten Viren entstehen in vivo nach mehreren Replikationsrunden 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 Immunsystems (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 (APC), zu denen dendritische Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten gerechnet werden, stellen das „immunologische Fenster“ zur Außenwelt dar. 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 repräsentieren eine heterogene Familie. Sowohl die funktionellen Eigenschaften als auch die Expression phänotypischer Marker hängen vom Mikromilieu und dem jeweiligen Reifungsstadium ab. Unreife DC monozytären Ursprungs (MDDC) haben vor allem die Fähigkeit, Fremdartigen aufzunehmen und zu prozessieren, zeigen dagegen nur eine geringe T-zellstimulatorische Aktivität. Reife MDDC zeichnen sich dagegen durch eine ausgeprägte immunstimulatorische Kompetenz durch die Expression kostimulatorischer Moleküle aus. Gewebeständige DC und Langerhans-Zellen entsprechen einem unreifen Phänotyp; während ihrer Migration

zum Parakortex der sekundären lymphatischen Organe reifen sie aus. Plasmazytoide DC haben die besondere Eigenschaft, bei Virusinfektionen nach Stimulation von Toll-like Rezeptoren (TLR) große Mengen von antiviral wirksamen IFN- α zu produzieren (Beignon 2005). Sie stellen damit eine Verbindung zwischen dem unspezifischen und adaptiven Immunsystem her.

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. Neben diesem Weg wurde jedoch experimentell gezeigt, dass DC Antigene von nichtreplizierenden Viren ebenso effektiv präsentieren können wie wenn sie selber infiziert sind (Lu 2004). 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 wird auch als „cross-presentation“ bezeichnet und 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 erkennen Antigen erst nach Prozessierung und Präsentation durch die DC. Die T-Zellrezeptoren (TCR) erkennen Fragmente von Antigen, welche im Kontext mit HLA-Klasse I bzw. HLA-Klasse II-Molekülen CD8⁺- bzw. CD4⁺ T-Zellen stimulieren. Die Fähigkeit von DC, autologe und allogene T-Zellen zu stimulieren, beruht sowohl auf zellulären Faktoren wie 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. DC-SIGN ist ein Typ C-Lektin und bindet Lentiviren wie HIV-1 und -2 sowie 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 von Bedeutung ist.

Das lymphatische Gewebe als Ort der Virusreplikation

Im mukosaassoziierten 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. 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 dann 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 mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe wieder herzustellen (Picker 2004). Einige Forscher argumentieren aufgrund dieser Daten für eine frühe Therapieeinleitung 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 statt (Embretson 1993, Pantaleo 1993). Es entwickelt sich gleichzeitig eine HIV-spezifische Immunantwort, die die initial ausgeprägte Plasmavirämie einzudämmen vermag. Virionen werden dabei im Bereich des Netzwerkes der folliculär 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 (sogenannte „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 proinflammatorischer Zytokine wie $TNF\alpha$ oder IL-6 begünstigen die Induktion einer Virusreplikation in latent infizierten Zellen und verstärkt das Ausmaß der Virusvermehrung in bereits infizierten Zellen. Zudem kommt es durch eine Freisetzung von mikrobiellen Produkten, wahrscheinlich aus dem Darm, zu einer systemischen Immunaktivierung (Brenchley 2006).

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*, Seite 525).

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. Diese Immunaktivierung (durch HIV und opportunistische Infektionen) bietet neues Substrat für HIV und virusinduzierten Zelltod (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. HIV kann infizierte Zellen direkt durch seine Hüllproteine (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 das nef-Protein in diesen Tieren die Expression von CD3 sowie des T-Zellrezeptors herabreguliert und darüber die T-Zellaktivierung und den Zelltod inhibiert. Im Menschen hat das nef-Protein 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 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.

iert sind. 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 (Carlington 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. Bedacht 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 Epitopspezifität nach Serokonversion kommen. Hierzu passen Ergebnisse, nach denen das individuelle HLA-Muster entscheidend die adaptive Immunantwort und die daraus resultierenden Virusmutationen beeinflusst (Leslie 2004; Friedrich 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). 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 bzw. Entscheidungsrelevanz ist.

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. Noch unklar ist, warum diese temporär effektive CTL-Antwort im Verlauf der Er-

krankung 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 kürzlich 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. Die Blockade dieser Wechselwirkung durch z. B. einen Antikörper verbesserte die CTL-Funktion der HIV-Patienten: Proliferation, Zytokinproduktion und Zytotoxizität steigen wieder an (Trautmann 2006).

Eine sensitive Technologie ermöglicht es, HIV-spezifische CTL innerhalb der peripher zirkulierenden Lymphozyten direkt zu messen (Ogg 1998). Es wurde gezeigt, dass diese CTL zwar HIV-spezifisch sind, jedoch nur wenig Perforin enthalten (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, dass Störungen bei der Ausreifung von HIV-spezifischen CTL im Vergleich zu z. B. CMV-spezifischen CTL zu beobachten sind (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 (Doeck 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. 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 die Entwicklung SIV-spezifischer zellulärer und humoraler 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 festgestellt 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 (Coc-

chi 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 können T_H1 und T_H2-Antworten unterschieden werden. T_H1 CD4⁺ T-Lymphozyten sezernieren vornehmlich Interleukin-2 (IL-2) und Interferon- γ und damit Zytokine, die die Effektorfunktionen des Immunsystems (CTL, NK-Zellen, Makrophagen) unterstützen. T_H2 Zellen produzieren vornehmlich IL-4, IL-10, IL-5 und IL-6, also Zytokine, die eher eine humorale Immunantwort begünstigen. Es wird diskutiert, ob eine HIV-spezifische T_H1-Antwort als protektiv angesehen werden kann, da T_H1-Zytokine für die Ausbildung einer CTL-Antwort wesentlich sind. Andere Forscher wiederum glauben, dass besonders neutralisierende Antikörper protektiv gegen HIV 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 nichtexponierte 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 polyfunktionalen 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). Die neutralisierenden Effekte lassen sich durch Interaktion mit Fc-Rezeptoren auf Makrophagen und NK-Zellen (Hessel 2007) sowie durch Wechselwirkungen mit CD4-gp120 Bindungsregion (Li 2007) erklären. Dies legt die Vermutung nahe, dass für eine primäre Vakzine gegen HIV eine humorale Immunantwort unabdingbar ist. 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 verlangsamer Krankheitsverlauf korrelierte mit dem Fehlen einer Immunantwort gegen bestimmte Epitope von gp120 (Wong 1993), mit dem hochtitrigen Nachweis von 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 weiteren Krankheitsverlauf war jedoch nicht feststellbar (Jacobson 1998). Erfolgreicher, aber noch nicht zufriedenstellend, verliefen Versuche mit passiver Immunisierung durch neutralisierende Antikörper bekannter Spezifität. Bei einigen akut oder chronisch HIV-infizierten 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18376407>
- Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *WalkerNature*. 2002; 420: 434-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12459786>
- 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.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1402655>
- Barouch DH, Powers J, Truitt DM, et al. Dynamic immune responses maintain cytotoxic T lymphocyte epitope mutations in transmitted simian immunodeficiency virus variants. *Nat Immunol* 2005; 6: 247-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=15685174>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>
- 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; <http://amedeo.com/lit.php?id=16224540>
- Bevan MJ. Helping the CD8(+) T-cell response. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 595-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=15286726>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17115046>
- Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999, 12, 28: 1748-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10073943>
- Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=9108481>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15729334>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9334722>
- Chiu YL, Soros VB, Kreisberg JF, Stopak K, Yonemoto W, Greene WC. Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4+ T cells. *Nature* 2005; 435: 108-14. Epub 2005 Apr 13. <http://amedeo.com/lit.php?id=15829920>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144289>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16276421>
- Cicala C, Arthos J, Censoplano N, et al. HIV-1 gp120 induces NFAT nuclear translocation in resting CD4+ T-cells. *Virology* 2005; <http://amedeo.com/lit.php?id=16260021>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1533867>
- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=8525373>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9450757>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6096719>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8791590>
- 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 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11594685>

28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649511>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9230441>
30. Derdeyn CA, Decker JM, Bibollet-Ruche F, et al. Envelope-constrained neutralization-sensitive HIV-1 after heterosexual transmission. *Science* 2004; 303: 2019-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15044802>
31. Derdeyn CA, Silvestri G. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 366-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15955686>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17952079>
33. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85: 1149-58. <http://amedeo.com/lit.php?id=8674120>
34. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002; 417: 95-98.
35. 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. Epub 2006 Mar 13.
36. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996, 381: 667-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649512>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11333905>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8096068>
39. Finkenheuer 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16205738>
40. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16239902>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8629022>
42. 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.
43. Friedrich TC, Dadds EJ, Yant LJ, et al. Reversion of CTL escape-variant immunodeficiency viruses in vivo. *Nat Med* 2004; 10: 275-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=14966520>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6601823>
45. 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.
46. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10721994>
47. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. *AIFO* 1993, 5: 231.
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18426987>
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9018241>
50. Harari A, Rizzardi GP, Elefesen 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.
51. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16174727>
52. Hessel 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17805298>
53. Hogenvorst 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7706807>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17906637>
55. Jacobson JM. Passive immunization for the treatment of HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 22 – 26.
56. 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. Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742190>
57. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8597949>
58. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15078927>
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595284>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395843>
61. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
62. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6083454>
64. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3290901>
65. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131208>
66. Latala M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 489-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=16839248>

80 Grundlagen

67. Leslie AJ, Pfafferoth KJ, Chetty P, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 2004; 10: 282-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14770175>
68. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of the noncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. *Immunol Today* 1996; 17: 217-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=8991383>
69. Li Y, Migueles SA, Welcher B, et al. Broad HIV-1 neutralization mediated by CD4-binding site antibodies. *Nat Med* 2007; 13:1032-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=7721546>
70. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9166430>
71. Lichtenfeld 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.
72. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8756719>
73. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9151816>
74. Lockett SF, Robertson JR, Brettell RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *JAIDS* 2001; 27: 277-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464148>
75. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15967828>
76. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359-1365.
77. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9: 13-14.
78. Maranon C, Desoutter JF, Hoeffel 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15079077>
79. Mariani R, Chen D, Schrófelbauer B, et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. *Cell* 2003; 114: 21-31
80. Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet* 2002; 31:428-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=12134147>
81. Mazzoli S, Trabattori 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9359700>
82. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med* 1997; 3: 389-94.
83. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8537683>
84. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
85. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516110>
86. 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.
87. Pai R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the β -chemokine MDC. *Science* 1997; 278: 695-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9381181>
88. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8455722>
89. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15286782>
90. Peter F. HIV nef: The mother of all evil? *Immunity*, 1998, 9: 433-7.
91. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7635981>
92. Pion M, Granelli-Piperino A, Manganet B, et al. APOBEC3G/3F mediates intrinsic resistance of monocyte-derived dendritic cells to HIV-1 infection. *J Exp Med* 2006; 203: 2887-93. *Abstract*: <http://amedeo.com/lit.php?id=17145955>
93. Popovic M, Tenner-Racz K, Pelsler 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16199516>
94. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9367954>
95. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11135618>
96. Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 2007; 316: 1912-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=17600219>
97. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16777597>
98. 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.
99. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2297203>
100. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12202041>
101. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167863>
102. 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. *Epub* 2005 May 22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15908939>
103. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, et al. The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkey S. *Nature* 2004; 427: 848-853.
104. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9500797>
105. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16917489>
106. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15880120>

107. Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, Trono D. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. *Science* 2004; 303: 1829.
108. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16258536>
109. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2431484>
110. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer VH, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9491887>
111. Wei X, Decker JM, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2003; 422: 307-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=12646921>
112. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9430590>
113. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7504036>
114. Wong-Staal F. HIVes and their replication. In: *Fundamental Virology*, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.
115. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2331748>
116. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9634238>

4. Präventive HIV-Impfung: Aktueller Stand

Thomas Harrer

Trotz aller Fortschritte in Prävention und antiretroviraler Therapie wird die HIV-Pandemie nur durch eine effektive HIV-Impfung (Vakzine) unter Kontrolle gebracht werden können. Trotz nunmehr 20 Jahren intensiver Forschung ist es jedoch bislang noch nicht gelungen, eine solche Vakzine zu entwickeln. Das folgende Kapitel gibt eine kurze Übersicht über den aktuellen Stand der Impfstoff-Entwicklung.

Induktion neutralisierender Antikörper

In Analogie zu wirkungsvollen Impfstoffen wie zum Beispiel gegen Hepatitis B-Viren war zunächst versucht worden, HIV-spezifische Vakzine zu entwickeln, die neutralisierende Antikörper induzieren können. So wurden in einer Reihe von Studien die Sicherheit und Effektivität von Vakzinen getestet, welche Antikörper gegen das Hüllprotein von HIV induzieren sollten. Dazu wurden gp120, gp160, Teile von gp160 und Peptide aus gp160 unterschiedlicher HI-Varianten verwendet. Diese Vakzine konnten zwar Antikörper stimulieren, welche zwar in vitro Laborviren, aber Viren aus Patienten nur schlecht 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) ein B-Clade gp120 aus HIV-1 MN und ein gp120 aus dem CRF01_AE HIV-1-Isolat; 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. Diese und andere Studien zeigen, dass das Hüllmolekül gp160 nur schlecht durch Antikörper in seiner biologischen Wirkung neutralisiert werden kann. 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, die zusätzlich durch variable Sequenzabschnitte und durch eine starke Glykosylierung maskiert werden (Kwong 2002). Dadurch können die Antikörper nur in geringem Ausmaß die gp160 Bindungsstelle für das CD4-Molekül blockieren.

Erst nach der 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 auch 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).

Patienten bilden zwar nach der Infektion neutralisierende Antikörper, doch sind diese in der Mehrzahl gegen variable Sequenzabschnitte gerichtet. Viren können auf die Erkennung durch Antikörper schnell mit Fluchtmutationen reagieren. Aufgrund der hohen Variabilität dieser Sequenzabschnitte sind in der Mehrzahl der Patienten die Antikörper gegen ihr eigenes Virusisolat gerichtet, so dass die Antikörper nur ungenügend andere HI-Viren von anderen Patienten neutralisieren kön-

nen. Es gibt jedoch einige wenige Patienten, in denen ein breites Spektrum neutralisierender Antikörper nachweisbar ist. 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 nicht zugänglich sind, ist eine Impfung mit rekombinantem gp120 nicht in der Lage, diese wichtigen Antikörper zu 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).

Induktion HIV-spezifischer T-Zellen

Die Schwierigkeiten bei der Induktion neutralisierender Antikörper hat das Interesse der Vakzine-Entwicklung auf Impfstoffe verlagert, die eine Induktion HIV-spezifischer T-Zellen bewirken sollen. Zytotoxische T-Zellen (CTL) spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der HIV-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-exponierten, nicht infizierten Menschen HIV-spezifische CTL nachweisbar waren (Herr 1998, Rowland-Jones 1998), besteht jedoch die Hoffnung, dass eine T-Zell-basierte HIV-Vakzine die Eindämmung von ersten, kleinen Infektionsherden und damit die Abwehr der Infektion bewirken könnte. Aber 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-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 für den Verlauf der HIV-1-Infektion. Bereits bei einer Senkung des viralen Setpoints um lediglich eine halbe Log-Stufe würde eine Vakzine einen klinischen Nutzen erbringen (Johnston 2007). Eine niedrigere Virämie würde zudem die Infektiosität vermindern, so dass durch eine solche Vakzine ein günstiger Effekt auf die Epidemie der HIV-Infektion erzielt würde. Die klinische Evaluierung von Vakzinen, die nur den Krankheitsverlauf beeinflussen, ist jedoch nicht einfach – große Patientenzahlen müssen über sehr lange Zeiträume beobachtet werden.

HIV kann sich durch Mutationen in T-Zell-Epitopen bzw. in Proteasomenschnittstellen 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, die gegen andere Infektionserreger wie Masern erfolgreich waren, sind bei der HIV-Infektion aus Sicherheitsgründen nicht akzeptabel. DNA-Vakzine sind alleine nicht sehr immunogen, scheinen aber in einer Prime-Boost-Strategie die Immunogenität von nachfolgenden Vakzinierungen mit viralen Vektoren deutlich zu steigern. Lipopeptide ermöglichen die Induktion von CTL, können jedoch nur relativ wenige Epitope präsentieren.

Rekombinante virale Vektoren

Rekombinante virale Vektoren ermöglichen die Induktion von CTL ohne große Sicherheitsprobleme. Derzeit werden verschiedene Vektoren in klinischen Studien getestet: Adenovirus 5-Vektoren, Canary-Pox-Viren, MVA (modifiziertes Vaccinia Virus Ankara), NYVAC (Gomez 2007a+b), Adenovirus-assoziiertes Virus und Fowlpox-Vektoren. In der Prime-Boost HIV Vaccine Phase-III-Studie wird aktuell ein rekombinierter Canarypox-Vektor (ALVAC vCP1521) in Kombination mit einem gp120 Boost (AIDS Vax A/E) in 16000 Freiwilligen in Thailand evaluiert. ALVAC-vCP1521, ein Canarypox-Vektor der Firma Aventis Pasteur, exprimiert gp120 vom HIV-1-Subtyp E, gp41 von Subtyp B sowie Gag und die Protease von Subtyp B.

Großes Aufsehen erregte kürzlich der Abbruch zweier plazebokontrollierter Phase-II-Studien, der HVTN 502-Studie (auch als Step Trial bekannt) und der HVTN 503-Studie, auch Phambili-Studie genannt (www.stepstudies.com). In beiden Studien wurde ein Gemisch von drei rekombinanten, nicht-replikativen Adenoviren Typ 5 der Firma Merck (V520) verwendet, welche die drei HIV-1 Proteine Gag, Pol und Nef exprimieren. In die STEP-Studie waren seit Dezember 2004 ca. 3.000 Freiwillige in Nordamerika, in Südamerika, in der Karibik und in Australien aufgenommen worden. Die Studie wurde 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“ durch die Vakzine gesenkt werden. Von den 83 in der Studie infizierten Probanden waren 82 Männer, in der Mehrzahl homosexuelle Männer, und nur eine Frau. Wurde die Analyse auf männliche Teilnehmer begrenzt, wurden im Verumarm (49 Infektionen bei 914 Probanden) sogar mehr Infektionen als im Plazeboarm (33 Infektionen bei 922 Probanden) beobachtet, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Interessanterweise zeigte sich bei den Patienten mit deutlichen präexistierenden Antikörper gegen den Adenovirus 5-Vektor (neutralisierender Antikörpertiter >200) sogar ein Trend für eine höhere Infektionsrate im Verumarm (21 Infektionen) als im Plazeboarm (9 Infektionen), wohingegen signifikante Unterschiede bei den Probanden mit fehlenden oder geringen neutralisierenden Antikörpertitern (≤ 200) gegen Adenovirus 5 nicht beobachtet wurden (28 Infektionen im Verumarm, 24 Infektionen im Plazeboarm). Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass zumindest bei Menschen mit einer starken Immunantwort gegen Adenovirus 5 diese Vakzine die Infektion mit HIV sogar begünstigen könnte, wurde deshalb auch die Phambili-Studie abgebrochen.

Die Step-Studie wirft eine Reihe von wichtigen Fragen auf, die erst durch weitere Untersuchungen der Probanden und der übertragenen Viren beantwortet werden können. Trotz der großen Enttäuschung über diesen Fehlschlag muss betont werden, dass das Ergebnis der Studie nicht bedeutet, dass eine Vakzine gegen HIV

nicht möglich ist. Es wurde lediglich gezeigt, dass der hier verwendete spezielle Adenovirus-Vektor keine Protektion ermöglichte. Es ist durchaus möglich, dass andere Vektoren mit anderen HIV-Immuno-genen deutlich bessere Effekte erzielen. Derzeit werden intensive Anstrengungen unternommen, um herauszufinden, warum in der STEP-Studie die Probanden mit hohen Antikörperspiegeln gegen Adenovirus Typ 5 ein erhöhtes Infektionsrisiko mit HIV-1 gezeigt haben. Die Tatsache, dass das erhöhte Infektionsrisiko mit dem Antikörpertiter gegen den Vektor korrelierte, spricht gegen eine generelle Erhöhung des Infektionsrisikos durch eine Immunisierung gegen HIV-1. Eine wichtige positive Erkenntnis der STEP-Studie ist die Tatsache, dass es möglich ist, große internationale Vakzine-Studien zu organisieren, die eine Beurteilung der Effektivität einer Vakzine erlauben. Zur Entwicklung protektiver Vakzine muss die Grundlagenforschung weiter intensiv vorangetrieben werden, damit die immunologischen Mechanismen für die Kontrolle von HIV noch besser verstanden werden. Eine weitere Möglichkeit zur Entwicklung effektiverer HIV-Vakzine ist die Testung von Impfstoffen in HIV-infizierten Menschen unter einer ART mit anschließender Unterbrechung der ART (Harrer 2005). Die Fähigkeit zur Kontrolle einer HIV-Virämie in der Therapiepause ist ein gutes Messinstrument, um die Vakzine zu identifizieren, welche auch in der Prävention wirksam sein könnten.

Literatur

1. Flynn NM, Fothal 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.
2. 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.
3. 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.
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
5. Harrer T, Harrer E, Kalam 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 quasispecies in a person with prolonged infection and low viral load. *J Immunol* 1996a; 156:2616-23.
6. Harrer T, Harrer E, Kalam 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.
7. 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 exposure. *JID* 1998; 178:260-265.
8. Johnston MI, Fauci AS. An HIV vaccine-evolving concepts. *NEJM* 2007; 356:2073-81.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Maurer K, Harrer EG, Goldwirth A, Eismann K, Bergmann S, Schmitt-Haendle M, Spriewald B, Mueller SM, Harrer T. Role of CTL-mediated immune selection in a dominant HLA-B8-restricted CTL epitope in Nef. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(2):133-141.
16. Mueller SM, Schaez B, Eismann K, et al. Dual selection pressure by drugs and HLA class I-restricted immune responses on HIV-1 protease. *J Virol* 2007; 3:3.
17. 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.
18. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2006; 194:1661-71.
19. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999; 283:857-60.
20. 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 verläuft in 40–90 % der Fälle vorübergehend symptomatisch, was mit einer hohen Replikationsrate des HIV-1-Virus und einer expandierenden virus-spezifischen Immunantwort einhergeht. Mit weltweit täglich 14.000 Fällen ist die akute HIV-1-Infektion eine wichtige Differentialdiagnose bei Fieber unklarer Genese, makulopapulärem Hautausschlag und Lymphadenopathie.

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

Die epidemiologische Bedeutung der Diagnose einer akuten HIV-Infektion wurde kürzlich in einer Studie beleuchtet, die zeigte, daß etwa 50 % der Neu-Infektionen während der frühen Phase der HIV-Infektion übertragen werden (Brenner 2007). Tatsächlich lässt sich dieses Clusterverhalten anhand phylogenetischer Sequenzanalysen nachweisen. Die akute HIV-Infektion scheint somit ein entscheidender Katalysator der weltweiten Pandemie zu sein, weshalb eine rechtzeitige Diagnose zur Vermeidung einer Infektion von Sexualpartnern gerade in dieser Phase von entscheidender Bedeutung ist. Darüberhinaus gibt es Hinweise darauf, dass eine kurzfristige antiretrovirale Therapie während dieser Phase einen langfristigen immunologischen Vorteil für den Patienten haben könnte (siehe weiter unten).

Immunologische und virologische Ereignisse

Während der akuten HIV-1-Infektion findet eine hohe Virusvermehrung statt. In Abwesenheit einer nachweisbaren adaptiven Immunantwort erreicht die Viruslast Werte von 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 Darm. Die sehr hohe HIV-1-Virämie ist normalerweise 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 Setpoints erreicht wird. Die Höhe dieses Setpoints ist ein starker Prädiktor für die langfristige Krankheitsprogression (Mellors 1996, 2007).

Nur selten ist es möglich, gegen HIV gerichtete neutralisierende Antikörper während der akuten Phase der HIV-Infektion nachzuweisen. Dagegen belegten viele Studien die entscheidende Bedeutung der zellulären Immunantwort, und zwar vor allem der CD8-T-Zellen. Darüber hinaus haben erste Studien zeigen können, dass auch dem angeborenen Arm der Immunantwort eine Rolle in der akuten Phase zukommt. So konnte gezeigt werden, dass zytotoxische NK (*natural killer*)-Zellen während dieser Phase aktiviert sind und expandieren (Alter 2007). Auf diese initiale

Immunaktivierung der angeborenen Immunantwort folgt eine massive, oligoklonale Expansion der CD8-T-Zellantwort (Pantaleo 1994), was auf ein frühes und komplexes Zusammenspiel zwischen der angeborenen und adaptiven Immunantwort hindeutet.

Mehrere Faktoren beeinflussen sowohl die virale Replikation während der akuten Infektion als auch den viralen Setpoint. Zu diesen gehören sowohl die virale Fitness als auch genetische Faktoren und Immunantworten des Wirts. Die HIV-1-spezifische zelluläre Immunantwort ist dabei entscheidend: So wurde nicht nur das Erscheinen HIV-1-spezifischer CD8-T-Zellen zeitlich mit dem initialen Abfall der Virämie in Zusammenhang gebracht (Koup 1994, Borrow 1994). Es konnte auch gezeigt werden, dass CD8-T-Zellen HIV-1-infizierte Zellen direkt durch MHC-Klasse I-restringierte Zytolyse eliminieren oder indirekt die Generation neuer viraler Nachkommen durch die Produktion von Zytokinen, Chemokinen oder anderen löslichen Faktoren begrenzen können (Yang 1997). Ein weiterer Hinweis auf die antivirale Aktivität HIV-1-spezifischer zytotoxischer T-Lymphozyten (CTL) während der HIV-1-Primärinfektion ist die rasche Selektion viraler Spezies mit Mutationen der CTL-Epitope, die innerhalb weniger Wochen nach HIV-1- und SIV-Infektion in Menschen bzw. Rhesusaffen nachgewiesen wurden (Allen 2000, Price 1997). Einige dieser CTL-Mutationen haben zudem einen starken Einfluss auf die Replikationsfähigkeit des Virus (*virale Fitness*). Interessanterweise sind die frühen immunodominanten CD8-T-Zellantworten durch HLA-Klasse I-Allele restringiert, die einen protektiven Effekt auf den weiteren Verlauf der HIV Erkrankung haben, wie zum Beispiel HLA B57 or HLA B27 (Altfeld 2006). Diese immunodominanten protektiven Immunantworten sind darüberhinaus 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).

Während der akuten HIV-1-Infektion fällt die CD4-Zellzahl deutlich ab. Gelegentlich werden Werte beobachtet, die bereits zu diesem frühen Zeitpunkt opportunistische Infektionen ermöglichen (Gupta 1993, Vento 1993). Obwohl die CD4-Zellzahl nach der Primärinfektion wieder ansteigt, erreicht sie ohne antiretrovirale Therapie nur selten wieder die Ausgangswerte. Neben dem Abfall der CD4-Zellzahl sind qualitative Einschränkungen der CD4-T-Zellfunktion charakteristisch, die bereits früh während der akuten Infektion zu beobachten sind (Rosenberg 1997, Lichtenfeld 2004), und zwar wahrscheinlich aufgrund der bevorzugten Infektion virus-spezifischer CD4-T-Zellen (Douek 2002). Danach folgt die funktionelle Einschränkung der CD4-T-Zellantwort auf andere Recall-Antigene sowie die reduzierte Reaktionsfähigkeit auf Neuantigene (Lange 2003). Die Einschränkung der HIV-1-spezifischen CD4-T-Zellfunktion während der akuten Infektion kann schließlich zu einer funktionellen Einschränkung der HIV-1-spezifischen CD8-T-Zellen führen (Lichtenfeld 2004).

Die Rolle der CD4-T-Helferzellen für eine effektive HIV-spezifische CD8-T-Zellantwort ist nur unzureichend verstanden. Pilotstudien aus dem LCMV-Maus-Modell, welches viele Parallelen zu HIV aufweist, legen nahe, dass für die Entwicklung einer langlebigen CD8-Gedächtniszellantwort die Präsenz von CD4-T-Helferzellen notwendig ist (Janssen 2003). Auch gibt es erste Hinweise, dass CD4-T-Zellen auch im initialen Prozess einer CD8-T-Zellantwort gegen Strukturen von

HIV-Strukturen (*Priming*) eine noch ungeklärte Rolle spielen. Dies wird dadurch deutlich, dass CD8-T-Zellantworten während der akuten Phase effektiver zu sein scheinen als CD8-T-Zellantworten, die erst im Verlauf der chronischen HIV-Infektion neu aufkommen. Die im Verlauf nachlassende Funktionalität und Effektivität der CD8-T-Zellen kann zu einem gewissen Grad in einen direkten Zusammenhang mit der Höhe der Viruslast gesetzt werden.

Im LCMV-Mausmodell konnte auch beschrieben werden, dass CD8-T-Zellen im Verlauf nach und nach verschiedene ihrer Funktionen einbüßen. Dies scheint einem gewissen hierarchischen Ablauf zu folgen, wobei zuerst die Fähigkeit, Interleukin-2 zu produzieren, verloren geht, 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 mit verschiedenen inhibitorischen Rezeptoren gesetzt werden, wie programmed death-1 (PD-1) oder CTLA-4 (Day 2006, Petrovas 2006, Trautman 2006, Kaufman 2007), die beide auf den HIV-spezifischen CD8-T-Zellen stark heraufreguliert sind. 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 Kapitel 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.

Weiterhin konnte kürzlich 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.

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.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen bis wenigen Wochen nach der HIV-Exposition manifestiert sich meist eine akute, grippeähnliche Erkrankung. Die akute HIV-1-Infektion ist ein sehr heterogenes Syndrom. Patienten mit schwerer und lang persistierender Symptomatik zeigen eine schnellere Progression zu AIDS (Pedersen 1989, Keet 1993, Vanhems 1998). Die klinischen Symptome der akuten HIV-1-Infektion wurden zuerst als Mononukleose-ähnliche Erkrankung beschrieben (Cooper 1985). Die häufigsten Symptome (siehe Tabelle 1) sind Fieber, makulopapulärer Hautausschlag, orale Ulzerationen, Lymphadenopathie, Arthralgien, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, aseptische Meningitis und Myalgien (Kahn 1998); in seltenen Fällen können die Symptome aber auch in Form einer Myokarditis, Pankreatitis oder eines Nierenversagens auftreten. In einer Studie von Hecht et al. (2002) zeigten Fieber (80 %) und Abgeschlagenheit (68 %) die höchste Sensitivität für die klinische Diagnose, während Gewichtsverlust (86 %) und orale Ulzerationen (85 %) die höchste Spezifität aufwiesen. In dieser Studie hatten die Symptome Fieber und Hautausschlag (besonders in Kombination), gefolgt von oralen Ulzerationen und Pharyngitis, 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.

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)

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.

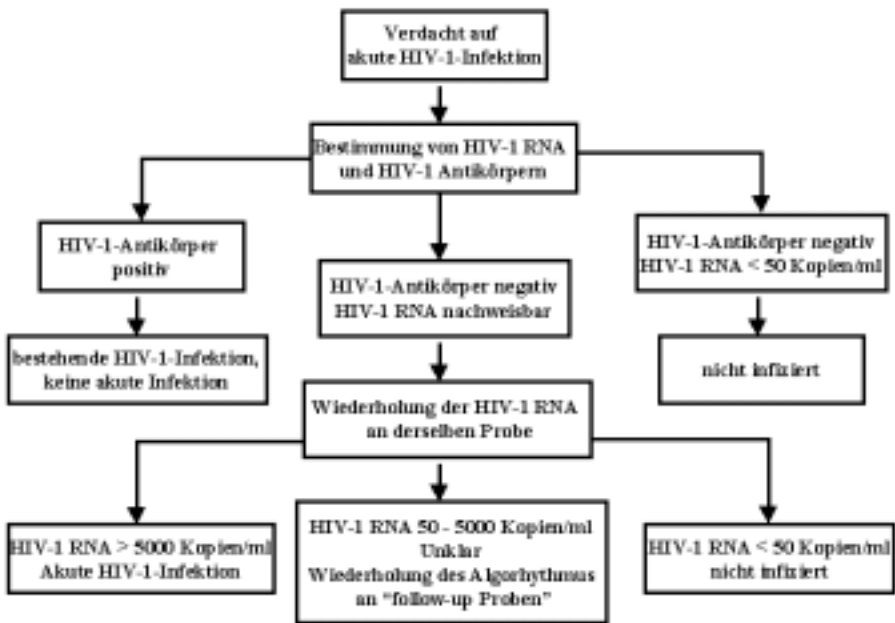
Diagnostik

Obwohl die Symptome der akuten HIV-1-Infektion fast schon auf die Diagnose hindeuten können, sind sie doch in den meisten Fällen zu unspezifisch. Deshalb können nur Laboruntersuchungen eine neu aufgetretene HIV-Infektion von anderen viralen Erkrankungen sicher unterscheiden.

Die Labor-Diagnose der akuten HIV-1-Infektion basiert auf dem Nachweis der HIV-1-Replikation in Abwesenheit von HIV-1-Antikörpern, da diese im frühen

Stadium der Infektion noch nicht vorhanden sind. Verschiedene Tests stehen für die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion zur Verfügung. Die sensitivsten Tests basieren auf dem Nachweis von HIV-1-RNA im Plasma.

In einer Studie (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 % der Fälle 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 Spannweite 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-Antigen 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 (Sero-konversion) 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 können. Die Kenntnis der Sensitivität ist für die korrekte Interpretation der Testergebnisse wichtig. Die EIA-Tests der ersten und zweiten Generation weisen IgG-Antikörper nach – sie werden naturgemäß erst dann positiv, wenn bereits ein gewisser IgG-Antikörperspiegel erreicht ist. Drittgenerations-EIAs sind etwas sensitiver, weil sie

auch IgM-Antikörper nachweisen können, die früher im Verlauf der akuten Infektion gebildet werden. Sie scheinen etwa drei Viertel der akuten Infektionsfälle identifizieren zu können (Hecht 2002). Die Viertgenerations-EIA kombinieren nun einen p24 Antigen-EIA und einen Antikörper-EIA. Auf diese Weise werden auch jene Patienten identifiziert, die zwar noch keine Antikörper, wohl aber bereits p24-Antigen gebildet haben. Auf diese Weise wird die Zeitspanne zwischen Infektion und frühestmöglicher Diagnose deutlich verkürzt (Ly 2007).

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. Die Mononukleose ist die wichtigste Differentialdiagnose. Hepatitis, Influenza, Toxoplasmose, Lues und Medikamentennebenwirkungen kommen aber auch in Frage.

Zusammenfassend liegt 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 (in Anlehnung an Hecht 2002).

Therapie

Die möglichen Ziele der antiretroviralen Behandlung während der akuten HIV-1-Infektion sind: die symptomatische Phase der Akutinfektion zu verkürzen, die Anzahl infizierter Zellen zu verringern, HIV-1-spezifische Immunantworten zu erhalten und möglicherweise langfristig den viralen Setpoint zu erniedrigen. Mehrere Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Behandlung der akuten HIV-1-Infektion eine langfristige Virussuppression erlaubt, zu einer Erhaltung und sogar Stärkung von HIV-1-spezifischen T-Helferzell-Antworten führt und eine sehr homogene Viruspopulation konserviert. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings 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 erreichten (Rosenberg 2000, Vogel 2006). Allerdings hatten die meisten Patienten in diesen und anderen Studien im weiteren Verlauf einen 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 weitere 24 Wochen nach Therapieende zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Streeck 2006).

Im Gegensatz dazu stehen die Resultate einer retrospektiven Studie, in der 337 unbehandelte mit 58 behandelten Patienten verglichen wurden. Unter den behandelten Patienten hatten 13 noch in der akuten Infektionsphase und 45 während der ersten 6 Monate nach Infektion mit einer ART begonnen. In dieser Studie profitierte die frühe Behandlungsgruppe von der ART nach 24 Wochen (höhere CD4-Zellzahlen und geringere Viruslast) und einige 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).

Es ist daher eine randomisierte Studie notwendig, um den Nutzen einer Früh-ART bei akut infizierten Patienten zu klären.

Angesichts der noch offenen Fragen sollten Patienten mit akuter HIV-1-Infektion in kontrollierten Studien behandelt werden (Yeni 2002). 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 Benefit einer frühen antiretroviralen Therapie
- die Risiken der antiretroviralen Therapie und Therapiepausen
- Medikamententoxizität und Resistenzentwicklung
- das akute retrovirale Syndrom während des Wiederanstiegs der Viruslast
- die Möglichkeit von HIV-Übertragung und Superinfektion während Therapiepausen

Literatur

1. Allen TM, O'Connor DH, Jing P, et al. Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. *Nature* 2000, 407:386-390. <http://amedeo.com/lit.php?id=11014195>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18025129>
3. Altfeld M, Kaife 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17076553>
4. Altfeld M, Addo MM, Rosenber ES, et al. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS* 2003, 17(25):81-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685052>
5. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006, 439:682-687. <http://amedeo.com/lit.php?id=16382236>
6. Biti R, Ffrench R, Young J, Bennets B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat Med* 1997, 3:252-253.
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8057491>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17330784>
9. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985, 1:537-540. <http://amedeo.com/lit.php?id=2857899>
10. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16921384>

94 Grundlagen

12. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 2002, 417:95-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=11986671>
13. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993, 328:288-289.
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
15. 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 Infect Dis* 2006, 194:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=16941337>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12594515>
17. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine* 1998, 339:33-39.
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8597949>
19. Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV Infection. *PLOS Medicine*, November 2004. in press. <http://www.plosmedicine.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0010036>
20. Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993, 7:51-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=8095146>
21. Kinloch-de Loes S. Treatment of acute HIV-1 infection: Is it coming of age? *JID* 2006, 194:721-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=16941336>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8207839>
23. Lange CG, 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, 17:2015-2023. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502004>
24. Lichterfeld 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15381726>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17395277>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17496894>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12134147>
28. 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.
29. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995, 122:573-579. <http://amedeo.com/lit.php?id=7887550>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17551128>
31. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001, 7:379-381. <http://amedeo.com/lit.php?id=11530315>
32. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H, et al. Major expansion of CD8⁺ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. *Nature* 1994, 370:463-467. <http://amedeo.com/lit.php?id=8047166>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2569901>
34. Petrovas C, Casazza JP, Brenchley JM, et al. PD-1 is a regulator of virus-specific CD8⁺ T cell survival in HIV infection. *J Exp Med* 2006, 203:2281-2292. <http://amedeo.com/lit.php?id=16954372>
35. Price DA, Goulder PJ, Klemerman 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9050875>
36. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407:523-526. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9367954>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17804494>
39. Streeck H, Jessen J, Alter G, et al. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2006, 194:734-739. <http://amedeo.com/lit.php?id=16941338>
40. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17494064>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16917489>
42. Wherry EJ, Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. *J Virol* 2004, 78:5535-5545. <http://amedeo.com/lit.php?id=15140950>

Teil 2

Antiretrovirale Therapie
(ART)

6. ART 2008

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 20 Jahre verfolgt hat, durchlebte ein Wechselbad der Gefühle:

Nach den Hoffnungen der Anfangszeit 1987-1990 und bescheidenen Erfolgen mit Monotherapien (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, brachte, so schien es, kaum etwas – zumindest als Monotherapie und bei frühem Einsatz. Auch die 1991-1994 hinzugekommenen Nukleosidanaloga DDC, DDI und D4T führten nicht weiter. Mangels Optionen wurde Jahre über die Fragen debattiert, ob, wann und in welcher Dosis welches Nukleosidanalogon eingesetzt werden sollte. "Soll man sich nachts den Wecker für die fünfte AZT-Dosis stellen?", war so eine Frage.

Viele Patienten, die sich bis Mitte der 80er 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 Flucanazol retteten so manchem Patienten zumindest kurzfristig das Leben, doch noch immer bestimmte Aussichtslosigkeit das Bild. Von der düsteren, fast depressiven Stimmung auf der Welt-AIDS-Konferenz in Berlin im Juni 1993 redet mancher Teilnehmer noch heute. Zwischen 1989 und 1994 änderten sich die Mortalitätsraten in Deutschland kaum.

Die Ergebnisse der europäisch-australischen DELTA-Studie (Delta 1996) und der amerikanischen ACTG 175-Studie (Hammer 1996) ließen im September 1995 aufhorchen. Es wurde klar, dass zwei Nukleosidanaloga effektiver waren als eines. Die Unterschiede bei den klinischen Endpunkten AIDS und Tod waren signifikant. Beide Studien machten auch klar, dass es möglicherweise sehr wohl 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 völlig neuen Wirkstoffklasse. Die PIs waren im Wissen um die Molekülstruktur von HIV und Protease designiert 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 den drei PIs Ritonavir, Saquinavir und Indinavir wurden unter großem Aufwand durchgedrückt. Die Studien-Monitore "wohnten" wochenlang in den Prüfbüros. Bis in die Nacht mussten Studienordner auf Vordermann gebracht, Tausende von Queries beantwortet werden. All diese Anstrengungen führten dazu, dass in beschleunigten Zulassungsverfahren zwischen Dezember 1995 und März 1996 alle drei PIs für die HIV-Therapie zugelassen wurden.

Vielen Behandlern (auch dem Autor) war allerdings zu diesem Zeitpunkt 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, Schmerzmanagement, 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 wollte niemand 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. Elektrisiert 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 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 irreversibel zu verbreiten. Als Behandler ließ man sich nur zu gerne von dem Enthusiasmus anstecken.

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 und die tägliche, aberwitzige Zerstörung der CD4-Zellen gab es keine "Latenzphase" mehr – und kein Leben ohne antiretrovirale Therapie. In vielen Zentren wurde nun nahezu 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. Auch Nelfinavir, ein neuer PI, war hinzugekommen. Man hatte jetzt Auswahl. Die meisten Patienten schienen die Pillen gut zu vertragen. 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 bzw. 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 1997 über einen dicken Bauch zu klagen. Aber war das nicht eher ein gutes Zeichen, nach all den Jahren mit ausgemergelten, kachektischen Wasting-Patienten, deren Gewicht auch mit Zusatzernährung kaum zu halten gewesen war? Durch die niedrige Virämie würde eben deutlich weniger Energie verbraucht. Und außerdem enthielten die PIs auch Laktose und Gelatine. Die Patienten würden nun, 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 PIs wohl doch nicht so selektiv wirkten, wie man hatte glauben wollen – es reihte sich Poster an Poster, mit Bildern von Büffelnacken, Storchenbeinen und schmalen Gesichtern. Ein neuer Begriff war geboren, der fortan die antiretrovirale Therapie mit bestimmen sollte: Lipodystrophie. Auch bei „HAART“ traf offenbar die alte Mediziner-Weisheit zu: Kein Medikament, das wirkt, bleibt ohne Nebenwirkungen. Unklar blieben indes die Ursachen. Anfang 1999 hörte man dann aus den Niederlanden zum ersten Mal 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. Eradikation, ein Zauberwort. Inzwischen wurden die drei Jahre auf jedem Kongress nach oben korrigiert, die letzte seriöse Hochrechnung lag bei 73,3 Jahren (Siliciano 2003). Derartige 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 noch utopisch scheint - wer nicht über Heilung redet, 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. Die neuen Substanzklassen wie CCR5-Antagonisten und Integrasehemmer haben die Auswahl sehr bereichert. Bei allen Patienten ist es inzwischen wieder möglich geworden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu drücken. Die Verträglichkeit der Pioniersubstanzen Maraviroc und Raltegravir ist zudem bislang so gut, dass man schon fast misstrauisch wird. Obgleich Langzeiterfahrungen noch fehlen und man vor unliebsamen Überraschungen nicht gefeit ist, scheint schon jetzt klar: Die neuen Substanzen werden die heutige antiretrovirale Therapie grundlegend verändern. Das Dogma der zwei Nukleosidanaloga als Rückgrat jeder Therapie könnte fallen, PIs dürften weiter an Boden verlieren. Viele der momentan noch breit eingesetzten Präparate werden in den nächsten Jahren aus dem Therapiealltag verschwinden. Das Ende von HIVID[®], Agenerase[®] oder Fortovase[®] war erst 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, wird es mittelfristig an den Kragen gehen.

Eine jahrzehntelange Therapie bedeutet allerdings enorme Herausforderungen an Patienten und Behandler. Und an die Industrie. Bessere Pillen müssen entwickelt werden. Nicht viele Patienten werden in der Lage sein, mehrfach täglich über dreißig Jahre die heutigen Pillen zu festen Zeitpunkten zu schlucken. Aber das wird auch nicht notwendig sein. Once-Daily ist schon da, eine komplette antiretrovirale Therapie in einer einzigen Pille ist mit Atripla® in 2007 Realität geworden.

Immer noch offen bleibt indes 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 200 CD4-Zellen, 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 schon nach kurzer Zeit falsch behandeln. Wer sich auf den hüftsteifen Terminus einer evidenzbasierten Medizin beruft, ist schnell von gestern. Die HIV-Medizin ist im Fluss. Therapieleitlinien sind mit Erscheinung oft überholt, in Stein gemeißelte Gesetze gibt es nicht. Wer allerdings therapeutische Freiheit mit Beliebigkeit verwechselt, liegt ebenfalls daneben. Individualisierte Therapie heißt nicht beliebige Therapie. Und, man kann es nicht genug betonen: Eine schlechte Compliance ist auch ein Problem des Behandlers. Jeder Patient hat das Recht, zu erfahren, warum er welche Therapie nimmt oder nicht.

HIV bleibt ein gefährlicher, trickreicher Gegner. Patienten und Behandler müssen zusammen halten. Im Folgenden steht geschrieben, wie man ihm zu Leibe rücken kann.

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
2. Brodt 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
4. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=7908356>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1977079>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
8. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10902643>
9. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9814872>
12. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12754504>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1969115>

2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht

Christian Hoffmann

Vorbemerkungen

Derzeit (Januar 2008) sind 29 Einzel- oder Kombinationspräparate für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen bzw. über ein EAP-Programm verfügbar. Diese 29 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 der Präparate zum Teil von Land zu Land unterscheiden. Die Situation wird in den kommenden Jahren nicht übersichtlicher werden, wenn im Zuge der auslaufenden Patentrechte bei einigen Substanzen noch diverse Generika auf den Markt kommen werden.

Zu beachten sind auch die jeweils unterschiedlich weit definierten Indikationsgebiete. So sind einige Präparate ausdrücklich nicht für die Primärtherapie therapie-naiver Patienten zugelassen: die neuen Entry-Inhibitoren, der Integraseinhibitor Raltegravir sowie einige PIs wie Atazanavir, Tipranavir oder Darunavir, aber auch das Kombinationspräparat Atripla®. Für Schwangere und Kinder gelten weitere Beschränkungen, hierzu sei auf die entsprechenden Kapitel verwiesen. Weitere Details finden sich zudem in dem Kapitel „Medikamente“ am Ende dieses Buches.

Angesichts des auch in der HIV-Medizin spürbaren Kostendrucks im Gesundheitssystem und zunehmender Regressforderungen ist man als Behandler gut beraten, sich nach Möglichkeit an die speziellen Indikationsgebiete zu halten bzw. Abweichungen begründen zu können. In Anbetracht der großen Auswahl antiretroviraler Medikamente ist dies allerdings meist auch problemlos möglich.

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. Neue, experimentelle Substanzen werden ebenfalls in einem gesonderten Kapitel 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	Kosten/Jahr
Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)				
Emtriva®	FTC	Emtricitabin	Gilead	3.665
Epivir®	3TC	Lamivudin	GSK	3.710
Retrovir®	AZT	Zidovudin	GSK	4.343
Videx®	DDI	Didanosin	BMS	4.360
Viread®	TDF	Tenofovir	Gilead	6.105
Zerit®	D4T	Stavudin	BMS	4.015
Ziagen®	ABC	Abacavir	GSK	5.511
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)				
Sustiva® (Stocrin®)	EFV	Efavirenz	BMS/MSD	5.113
Viramune®	NVP	Nevirapin	Boehringer	5.204
Intelence®	ETV	Etravirin	Tibotec	als Import
Rescriptor®	DLV	Delavirdin	Pfizer	als Import
Protease-Inhibitoren (PIs)				
Aptivus®	TPV	Tipranavir*	Boehringer	14.499
Crixivan®	IDV	Indinavir*	MSD	4.346
Invirase®	SQV	Saquinavir*	Roche	8.360
Kaletra®	LPV	Lopinavir/Ritonavir	Abbott	9.873
Norvir® (als Booster)	RTV	Ritonavir**	Abbott	1.346
Prezista®	DRV	Darunavir*	Tibotec	11.896
Reyataz®	ATV	Atazanavir*	BMS	10.577
Telzir® (Lexiva®)	FPV	Fosamprenavir*	GSK	8.874
Viracept®	NFV	Nelfinavir**	Roche/Pfizer	6.155
Entryinhibitoren				
Celsentri® (Selzentry®)	MVC	Maraviroc	Pfizer	13.396
Fuzeon®	T-20	Enfuvirtide	Roche	24.723
Integraseinhibitoren				
ISENTRESS®	RGV	Raltegravir	MSD	12.921
Kombinationspräparate				
Atripla®	ATP	TDF+FTC+EFV	Gilead+BMS+MSD	14.755
Combivir®	CBV	AZT+3TC	GSK	7.993
Kivexa® (Epzicom®)	KVX	3TC+ABC	GSK	9.221
Trizivir®	TZV	AZT+3TC+ABC	GSK	14.307
Truvada®	TVD	TDF+FTC	Gilead	9.642

Therapiekosten in Deutschland, Stand Ende Februar 2008. Einige Präparate haben je nach Land verschiedene Handelsnamen (ausserhalb Deutschlands in Klammern). *Angaben inklusive der empfohlenen Ritonavir-Boosterung (1-400 mg Norvir®) **vorübergehend vom Markt genommen, Preis aus 2007

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 gut behandelbar (siehe 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 degeneieren. 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 kaum noch eine Rolle, 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 (Havlir 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. Es ist auch Bestandteil in den Kombinationspräparaten Trizivir[®] und Kivexa[®].

In Kombination mit AZT+3TC (Trizivir[®], siehe auch Triple-Nuke) war Abacavir weniger effektiv als Efavirenz (Gulick 2004). In der doppelblind randomisierten CNA3005-Studie war dies auch gegenüber Indinavir der Fall, vor allem bei hoher Viruslast (Staszewski 2001). Dagegen entsprach die Wirksamkeit etwa der von Nelfinavir (Matheron 2003). Jeweils mit 3TC kombiniert, ist die Wirkung außerdem mit AZT (DeJesus 2004) und D4T (Podzamczar 2006) vergleichbar.

Mit Abacavir kann eine virologisch versagende Therapie erfolgreich intensiviert werden, wenn schnell gehandelt wird und die Viruslast nicht zu hoch ist (Katlama 2000, Rozenbaum 2001). Abacavir wird auch verwendet, um eine ART zu vereinfachen. Zahlreiche randomisierte Studien demonstrierten, dass Patienten unter einer erfolgreichen PI- oder NNRTI-Therapie relativ sicher auf Abacavir plus zwei NRTIs umsteigen können (Clumek 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). Vorsicht ist zudem 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 ist Abacavir durch die Hypersensitivitätsreaktion (HSR), einer von Fieber und Krankheitsgefühl begleiteten allergischen Reaktion (siehe Nebenwirkungen). Sie tritt bei 4-6 % der Patienten auf (fast immer in den ersten 6 Wochen), und kann bei Reexposition sogar letal sein. Eine schwere HSR wurde nach nur einer einzigen Abacavir-Tablette (De la Rosa 2004) oder nach einer Therapiepause und 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 hat an fast 2.000 Abacavir-naiven Patienten den prädiktiven Wert der HLA-Testung eindrucksvoll bewiesen (Mallal 2008). Sie ist inzwischen vor einer Therapie mit Abacavir dringend zu empfehlen. Allerdings gibt es klinische HSR-Fälle, wenngleich sehr selten, auch ohne diesen HLA-Typ. Wer den HLA-Test hierzulande bezahlen soll, ist noch unklar. Derzeit wird er von vielen Laboren als Service und umsonst angeboten.

Neu sind Berichte zu einer vermehrten Inzidenz von Myokardinfarkten unter Abacavir, die auf den viel diskutierten Daten einer großen Kohortenstudie basieren und über deren Ursache aktuell nur spekuliert werden kann (Sabin 2008) – einen Therapiewechsel auch bei Hochrisikopatienten sollten sie nach Meinung der meisten Experten und der EMEA zum jetzigen Stand (4/08) nicht zur Folge haben.

AZT (Zidovudin, Retrovir®) war das erste antiretrovirale Medikament, das 1987 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 in den ersten Jahren zu einer beachtlichen Myelotoxizität (Fischl 1990), die jedoch auch bei der heute üblichen 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 überhaupt. AZT wurde in unzähligen klinischen Studien getestet, und mit keiner Substanz gibt es so viele und langjährige Erfahrungen (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. Insbesondere schwere Anämien waren im AZT-Arm signifikant erhöht, sie führten in immerhin 5,5 % der Fälle zum Abbruch (Gallant 2006). Nach einer Beobachtungsdauer von 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).

AZT ist nach dieser Studie in vielen Therapie-Leitlinien in die zweite Reihe gerutscht und wird nicht mehr uneingeschränkt für die Primärtherapie empfohlen. Ein „logistischer“ und immer schwerer wiegender Nachteil ist, dass es als eine der wenigen Substanzen in der HIV-Therapie definitiv zweimal täglich eingenommen werden muss. Für die heute gängigen Once-Daily-Kombinationen ist AZT damit disqualifiziert.

AZT ist dennoch bis heute Bestandteil vieler Regime geblieben, da es bei bestimmten Resistenzkonstellationen sehr wertvoll sein kann. In der Transmissionsprophylaxe spielt es weiterhin eine wichtige Rolle. Die fehlende Neurotoxizität und die gute Liquorgängigkeit sind weitere Vorteile. Bemerkenswert ist zudem, dass in 2005 der US-Patentschutz für AZT abgelaufen ist. Die Substanz könnte schon bald deutlich billiger werden.

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 das zweite zugelassene Nukleosidanalogen. Die Einführung magensaftresistenter Hartkapseln, die 2000 die Kautabletten ablösen, verbesserte die Verträglichkeit und Akzeptanz durch die Patienten.

Frühe Studien ergaben einen Überlebensvorteil bei therapie-naiven Patienten durch AZT+DDI im Vergleich zu AZT-Mono. Bei AZT-vorbehandelten Patienten war der Effekt von DDI allerdings geringer. So ergab die Hinzufügung von DDI in der Delta 2-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil, nicht jedoch in CPCRA007 (Saravolatz 1996). In ACTG 175 war eine Monotherapie mit DDI effektiver als AZT, und zwar auch hinsichtlich der Krankheitsprogression (Hammer 1996). Diese Überlegenheit wurde allerdings in anderen Studien nicht bestätigt (Dolin 1995, Florida 1997). Bei AZT-Versagen ist DDI wohl effektiver als D4T (Havlivir 2000).

Aufgrund seiner Toxizität spielt DDI heute nur noch in bestimmten Resistenz-Situationen eine Rolle (Molina 2005). Zu den relevanten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden und Polyneuropathien. Spezifisch ist eine Pankreatitis, die in bis zu 10 % auftritt, in Einzelfällen sogar tödlich sein kann und wohl dosisabhängig ist (Jablonowski 1995). Die Ursache liegt möglicherweise in einer Störung des Purin-Metabolismus (Moyle 2004). Insbesondere mit Ribavirin, Hydroxyurea oder Tenofovir ist Vorsicht geboten (Havlivir 2001, Martinez 2004). Auch die Kombination mit D4T ist nicht mehr zu empfehlen (siehe Kapitel „Problematische Primärtherapien“). Patienten mit einer Pankreatitis-Anamnese sollten kein DDI erhalten. Bei weniger als 60 kg Körpergewicht sollte die DDI-Dosis von 400 mg auf 250 mg reduziert werden. DDI muss nüchtern eingenommen werden.

D4T (Stavudin, Zerit®) war nach AZT das zweite Thymidin-Analogen. Obwohl subjektiv meist verträglicher als AZT (weniger gastrointestinale Störungen) und genauso effektiv (Spruance 1997, Squires 2000), wird D4T heute 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. So zeigte die Die Gilead 903-Studie zwar eine vergleichbare Effektivität wie Tenofovir, allerdings eine deutlich höhere mitochondriale Toxizität (Gallant 2004). Die FTC-301-Studie wurde sogar vorzeitig abgebrochen – D4T war nicht nur toxischer, sondern auch schwächer als FTC (Saag 2004).

D4T ist ein Risikofaktor für Laktatazidosen, Hyperlaktatämien und Guillain-Barré-ähnliche Syndrome (Mokrzycki 2000, Miller 2000, John 2001, Shah 2003). In Kohortenstudien war das Risiko einer Lipoatrophie unter D4T nach einem Jahr verdoppelt (Mauss 2002), nach zwei Jahren verdreifacht (Bernasconi 2002). Viele Studien weisen in die gleiche Richtung (Mallal 2000, Chene 2002, Mallon 2003, Podcamzer 2006). In weiteren Studien wirkte sich der Ersatz von D4T durch andere NRTIs, vor allem durch Abacavir oder Tenofovir, positiv auf die Lipoatrophie und andere metabolische Störungen aus (Carr 2002, John 2003, Moyle 2003, Martin 2004, McComsey 2004, Libre 2006).

Nach der jetzigen Datenlage kann es nur eine Konsequenz geben: D4T sollte, wenn nach Resistenzlage möglich, vermieden bzw. ersetzt werden, und zwar am besten durch Abacavir oder Tenofovir (Moyle 2006). Eine Sicherheit für eine Rückbildung der Lipoatrophie gibt es jedoch nicht, und man muss Geduld haben.

Einen wirklichen Grund für die Verschreibung von D4T gibt es nur noch selten.

3TC (Lamivudin, Epivir[®]) wurde im August 1996 als fünfter NRTI in Europa zugelassen. Es ist ein gut verträgliches Cytidinanalogon, das als Bestandteil von Combivir[®], Kivexa[®] und Trizivir[®] wohl eine der am häufigsten eingesetzten antiretroviralen Substanzen überhaupt ist. 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 Krankheitsprogression und Überleben signifikant, wenn es einer NRTI-Therapie hinzugefügt wurde (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 vorbehandelten Patienten mit der M184V-Mutation war mit einem geringeren Viruslast-Anstieg bzw. CD4-Zellabfall assoziiert als die komplette Unterbrechung der ART (siehe auch Salvage-Kapitel). Es kann also Sinn machen, 3TC trotz nachgewiesener Resistenz in der Therapie zu belassen, um durch den Selektionsdruck die M184V zu konservieren und so die Replikationsfähigkeit von HIV zu reduzieren.

In der Atlantic-Studie war 3TC in Kombination mit D4T+DDI virologisch schwächer als Indinavir bzw. Nevirapin (Van Leeuwen 2003). Ungünstig ist auch die Kombination mit Abacavir und Tenofovir (siehe Abschnitt „Triple-Nuke“). 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). Wichtiger Nebeneffekt von 3TC ist eine relativ gute Wirksamkeit gegen Hepatitis-B-Viren, die bei Koinfektionen genutzt 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, mindestens so effektiv wie 3TC (Rousseau 2003, Benson 2004). Wie bei 3TC wird die Wirksamkeit allerdings durch die Punktmutation 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 einer Once-Daily-Kombination aus FTC+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 (Atripla[®]). Die Einzelsubstanz FTC spielt dagegen nur eine untergeordnete Rolle.

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 Nukleotidanalogen bezeichnet. Die genaue Bezeichnung für die Substanz ist eigentlich Tenofovir DF (tenofovir disoproxil fumarat = TDF), das als Phosphonat erst durch eine Serumesterase vom Phosphonatanteil befreit und intrazellulär durch zwei Phosphorylierungsschritte aktiviert wird (Robbins 1998). Tenofovir gibt es nicht nur als Einzelpräparat, es steht aber auch in Kombinationspräparaten wie Truvada® und Atripla® zur Verfügung.

In den 902- und 907-Studien, in denen Tenofovir einer bestehenden ART hinzugefügt wurde, fiel die Viruslast nach 48 Wochen um etwa 0,6 Logstufen ab (Schooley 2002, Squires 2003). 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 (Moyle 2006, Llibre 2006, Valdez 2008). Ein weiterer Vorteil ist die gute Wirkung gegen Hepatitis B-Viren, die in 2008 zur Zulassung auch bei HBV-monoinfizierten Patienten geführt hat. Weitere Einsatzmöglichkeiten von Tenofovir sind die Mutter-Kind-Prophylaxe und die PREP (siehe entsprechendes Kapitel).

Mit breitem Einsatz traten allerdings auch Probleme zutage. Vor allem die Kombination mit DDI sollte aus diversen Gründen vermieden werden (siehe „Problematische Primärtherapien“). Eine ungünstige Interaktion besteht mit Atazanavir, das unbedingt geboostert werden muss (Taburet 2004). Wirksamkeits-Probleme 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 problematische Nukleosidanaloga-Resistenz.

Wesentliches Problem von Tenofovir ist jedoch die potentielle Nephrotoxizität (siehe auch Kapitel HIV und Niere). Tenofovir ist assoziiert mit einer milden bis moderaten Nierenfunktionsstörung (Gallant 2005, Mauss 2005, Thompson 2006, Heffelfinger 2006). Schwere Störungen sind zum Glück selten. 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 Nierenversagen kann auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms beobachtet werden, einem Defekt des proximalen Tubulustransports (Karras 2003, Schaaf 2003, Peyriere 2004). Patienten mit Nierenschäden sollten eher kein Tenofovir erhalten bzw. unbedingt die Dosis reduzieren (siehe Medikamententeil). Gefährdet sind außerdem alte und leichte Patienten (Crane 2006), allerdings lässt sich derzeit nicht verlässlich voraussagen, wer ein Problem mit Tenofovir bekommt und wer nicht. Nach der derzeitigen Datenlage ist es wichtig, gerade beim Langzeiteinsatz wachsam zu bleiben und die Nierenfunktion regelmäßig zu untersuchen.

Die Wahl des NRTI-Backbones

Alle klassischen ART-Regime enthalten bislang als „Rückgrat“ jeweils zwei Nukleosidanaloga bzw. Nukleotidanaloga („Nuke-Backbone“). Dieses hat vor allem historische Gründe: NRTIs waren die ersten HIV-Medikamente, und als die PIs auf der Bildfläche erschienen, 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 ganz ohne NRTIs (siehe auch „Nuke-Sparing“) noch zu spärlich, als dass derartige Strategien außerhalb kontrollierter Studien empfohlen werden können.

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 Resistenzkapitel), wird inzwischen 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.

TDF+FTC (3TC)

Für die Kombination aus Tenofovir plus FTC (oder 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 TDF+FTC enthaltenden Kombinationstabletten Truvada[®] und Atripla[®] wird Tenofovir überwiegend mit FTC eingesetzt; für die Kombination TDF+3TC gibt es keinen relevanten Grund 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 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). Der Backbone aus 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). Es wurde sogar ein signifikant höherer Anstieg der CD4-Zellen beobachtet, allerdings mit 9 % versus 3 % auch mehr Allergien (DeJesus 2004). Auch in der ZODIAC-Studie war die Wirksamkeit von ABC+3TC sehr gut (Moyle 2004). In ABCDE waren ABC+3TC so effektiv wie D4T+3TC, aber deutlich weniger toxisch (Podzamczar 2006).

ABC+3TC wurden in den letzten Jahren auch mit TDF+FTC verglichen. In den bislang publizierten randomisierten Studien wie BICOMBO (Martinez 2007) oder HEAT (Smith 2008) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede, allerdings waren in beiden keine HLA-Tests auf ABC-HSR gemacht worden. Zumindest in BICOMBO mussten mehr Patienten im ABC+3TC-Arm ihre Therapie abbrechen, da HSR vermutet worden waren. Im Februar 2008 gab eine Nachricht Anlass zur Sorge, wonach in der vierarmigen ACTG 5202-Studie (randomisiert werden EFV gegen ATV/r sowie ABC+3TC gegen TDF+FTC) bei hochvirämischen Patienten häufiger unter ABC+3TC Therapieversagen beobachtet wurde als unter TDF+FTC (<http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/actg5202bulletin.htm>).

Endgültige Klarheit über die Gleichwertigkeit bzw. Unterschiede dieser beiden Backbones wird daher erst die große, aktuell noch laufende ASSERT-Studie bringen, in der eine HLA-Testung vor Therapiebeginn vorgesehen ist.

AZT+3TC

In vielen Leitlinien galt AZT+3TC viele Jahre als einer der Standard-Backbones für die Primärtherapie. Mit keiner anderen Kombination gibt es so viele Erfahrungen. Die Resistenzlage ist günstig: Eine unter 3TC häufige M184V-Mutation macht wahrscheinlich 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[®] auf 300 mg erhöhte AZT-Dosis für manche Patienten (Schwangere!) zu hoch ist und zu einer Anämie führen kann. In diesen Fällen ist es einen Versuch wert, AZT+3TC einzeln zu geben und so die AZT-Dosis auf 250 mg zu reduzieren.

AZT+3TC sind etwa so effektiv wie D4T+3TC (Foudraire 1998, Eron 2000, Squires 2000) oder AZT+FTC (Benson 2004). In der ACTG 384-Studie 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 Lipotrophie-Rate (Molina 1999) stellt sich wohl nur etwas später als D4T+DDI. Zudem waren AZT+3TC in der 934-Studie weniger effektiv (vor allem schlechter verträglich) als TDF+FTC (Gallant 2006, Pozniak 2006). Gegenüber ABC+3TC scheint die Immunrekonstitution schlechter zu sein (DeJesus 2004). Diese Beobachtung und die Tatsache, dass eine einmal tägliche Gabe nicht möglich ist, sorgen dafür, dass AZT+3TC in den meisten neueren Therapieempfehlungen bei therapie-naiven Patienten nicht mehr erste Wahl ist.

Nicht empfohlene und schlechte Backbones

Betont werden sollte, dass sich die meisten der oben erwähnten Studien auf die Primärtherapie beziehen. Bei vorbehandelten Patienten kann, bedingt durch Resistenzen und Unverträglichkeiten, eine Vielzahl anderer, individuell zugeschnittener Backbones notwendig werden. Vermieden werden sollten allerdings möglichst die unten genannten Kombinationen.

Fast alle Guidelines empfehlen inzwischen explizit, die früher populäre Kombination aus **D4T+DDI** zu vermeiden. Sie ist mitochondrial zu toxisch und war AZT+3TC unterlegen (Robbins 2003). Bei Therapieversagen liegen meist Thymidin-Analoga-Mutationen (TAMs) vor, die künftige Optionen verbauen könnten.

Angesichts der heutigen Auswahl an NRTIs gibt es keine Situation mehr, die den Einsatz von D4T+DDI - zumindest in der Primärtherapie - noch rechtfertigt.

Auch **D4T+3TC** sind in der Primärtherapie nur noch bedingt zu empfehlen. Diese Kombination ist zwar gerade am Anfang subjektiv sehr gut verträglich, hat aber durch D4T Probleme mit der Langzeittoxizität. Studien wie ABCDE oder 903 haben gezeigt, dass D4T+3TC mehr Lipoatrophie verursachen als ABC+3TC oder TDF+3TC (Gallant 2004, Podzamczar 2006). Wir würden D4T+3TC heute nur noch in Ausnahmefällen verwenden, wenn zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten, Allergien oder Resistenzen weder AZT, ABC noch TDF in Frage kommen.

Gegen **AZT+DDI** sprechen die notwendige Nüchtereinnahme von DDI (AZT wird mit einer Mahlzeit besser vertragen) und die größeren gastrointestinalen Nebenwirkungen. **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 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

1. 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 AIDS* 2008;47:74-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=17971715>
2. Benson CA, van der Horst C, Lamacra A, et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. *AIDS* 2004, 18:2269-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577539>
3. Bernasconi E, Boubaker K, Jungmans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:50-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352150>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15980691>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
6. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288:207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
7. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 649-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=11810598>
8. 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.
9. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=7908356>
10. 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.
11. 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.
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307010>
14. 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: 263-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>
15. Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al. Zidovudine compared to didanosine in patients with advanced HIV-1 infection and little or no previous experience with zidovudine. *Arch Int Med* 1995, 155:961-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=7726705>
16. El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS* 2004, 18:359-60.
17. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7477218>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1977079>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1970466>

22. Floridia M, Vella S, Seeber AC, et al. A randomized trial (ISS 902) of didanosine versus zidovudine in previously untreated patients with mildly symptomatic HIV infection. *J Infect Dis* 1997, 175:255-264. <http://amedeo.com/lit.php?id=9203645>
23. Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. *AIDS* 1998, 12: 1513-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9727573>
24. Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005, 65:1427-48.
25. 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.
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
27. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1194-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15791522>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
29. 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. *J AIDS* 2002, 29: 21-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782586>
30. Gulick RM, Ribaldo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
31. 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/ μ l. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720512>
33. Harris M, Back D, Kewn S, et al. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002, 16:1196-7
34. Havir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
35. Havir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
36. Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, et al. Renal impairment associated with the use of tenofovir. Abstract 779, 13th CROI 2006, Denver.
37. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
38. Hoy JF, Gahan ME, Carr A, et al. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipodatrophy randomized to receive abacavir. *J Infect Dis* 2004, 190:688-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=15272394>
39. Jablonowski H, Arasteh K, Staszewski S, et al. A dose comparison study of didanosine in patients with very advanced HIV infection who are intolerant to or clinically deteriorate on zidovudine. *AIDS* 1995, 9:463-469. <http://amedeo.com/lit.php?id=7639971>
40. 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 lipodatrophy in HIV-infected patients. *J AIDS* 2003, 33: 29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
41. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. *AIDS* 2001, 15: 717-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
42. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1070-1073
43. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. *AIDS* 2000, 14:781-789. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839585>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12702127>
45. Liibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006, 20:1407-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=16791015>
46. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
47. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930144>
49. Mallon PW, 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: 971-979
50. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
51. Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of NRTIs switch to tenofovir plus emtricitabine (Truvada) vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: the BICOMBO study. Abstract WESS102, 4th IAS 2007, Sydney.
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
53. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12859157>
54. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/ nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003, 8:163-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12741629>
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17667331>
56. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005, 19:93-5.
57. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12059951>
58. McCormey GA, Ward DJ, Hesselenthaler SM, et al. Improvement in lipodatrophy 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699460>
59. Miller KD, Cameron N, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000, 133:192-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10906833>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
61. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 198-200. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619755>

62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395849>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717256>
64. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717257>
65. Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandala S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipotrophy. *J AIDS* 2003, 33: 22-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792351>
66. Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. *Lancet* 2004, 364:8-10.
67. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16518992>
68. 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 lipotrophy. *AIDS* 2006, 20:2043-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=17053350>
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
70. Peyriere H, Reynes J, Rouanel I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J AIDS* 2004, 35:269-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076241>
71. Piscitelli SC, Galliciano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
72. 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; <http://amedeo.com/lit.php?id=17106274>
73. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17057609>
74. 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-FMPA), Bis PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:612-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9517941>
75. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>
76. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14639535>
77. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. *Antiviral Therapy* 2001, 6:135-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491418>
78. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
79. Sabin C, Worm S, Weber R, et al. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? the D:A:D study. Abstract 957c, 15th CROI 2008, Boston.
80. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *New Eng J Med* 1996, 335:1099-1106. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813040>
81. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003, 37:e41-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12884188>
82. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
83. 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. <http://amedeo.com/p2.php?id=14668456&s=hiv>
84. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746793>
85. 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.
86. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16280696>
87. Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Int Med* 1997, 126:355-363. <http://amedeo.com/lit.php?id=9054279>
88. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection. *Ann Int Med* 2003, 139: 313-320. <http://amedeo.com/lit.php?id=12965939>
89. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>
90. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9084795>
91. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
92. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9765248>
93. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>
94. Thompson M, Haubrich R, D Margolis D, et al. Differences in calculated glomerular filtration rate in efavirenz- or tenofovir-treated adults in ESS40006. Abstract 777, 13th CROI 2006, Denver.
95. Valdez JR, Cassetti 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18042503>
96. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>
97. 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.

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 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, sie bedeuten zudem fast immer eine Resistenz gegen die gesamte Klasse. Wird bei insuffizienter Virussuppression zu lange gewartet, ist die Kreuzresistenz so gut wie sicher: Eine Punktmutation an der Position 103 (K103N) der hydrophoben Bindungsstelle genügt. 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). Die NNRTI-Resistenz kommt schneller als man denkt! Möglicherweise wird dies durch die lange Halbwertszeit begünstigt (Muro 2005). Deswegen sollten NNRTIs immer einige Tage vor den übrigen Medikamenten abgesetzt werden, wenn eine Therapiepause notwendig wird (siehe Kapitel Therapiepausen). Die rasche Resistenzentwicklung spiegelt sich auch in der zunehmenden Zahl primär übertragener Resistenzen wider: In 2001/2002 war in Europa bei fast 10 % aller akut Infizierten eine NNRTI-Resistenz nachweisbar (Wensing 2005). Ist sie einmal da, braucht ein NNRTI nicht begonnen oder fortgeführt werden - es ändert sich immunologisch-virologisch nichts (Piketty 2004), weil die Replikationsfähigkeit von HIV durch NNRTI-Mutationen nicht so reduziert wird wie bei einigen PI- oder NRTI-Mutationen.

Trotz der 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, wenn nicht sogar überlegen (Staszewski 1999, Torre 2001, Podzamczar 2002, Robbins 2003). Neuere Studien wie ACTG 5192 oder FIRST scheinen die Überlegenheit noch zu untermauern (MacArthur 2006, Riddler 2006). Allerdings ist im Gegensatz zu den PIs ein klinischer Benefit 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. So haben viele randomisierte Studien in den letzten Jahren gezeigt, dass bei guter virologischer Suppression der Wechsel von einem PI auf einen NNRTI möglich ist. Teilweise war die antivirale Wirksamkeit der NNRTIs sogar besser als unter dem fortgesetzten PI-Regime (siehe auch das Kapitel „Wann umstellen“).

Sowohl Nevirapin als auch Efavirenz 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 Saquinavir bzw. Lopinavir sind die Interaktionen 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 Etravirine noch als Salvage-Substanz fungiert, stehen Nevirapin und Efavirenz gleichberechtigt nebeneinander. Kohortenstudien, die eine Überlegenheit von Efavirenz suggerierten (Phillips 2001, Cozzi-Lepri 2002), sind angesichts heterogener Patientengruppen kaum verwertbar. Bei therapienaiven Patienten dürften die Unterschiede klein sein (Nunez 2002). In 2NN („The Double Non-Nucleoside Study“) wurden Nevirapin und Efavirenz erstmals 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 unlängst veröffentlichten randomisierten Studie war unter Once-Daily Nevirapin keine erhöhte Hepatotoxizität zu beobachten (Podzamczar 2008).

2NN, 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: Sheran 2005).

Mit Etravirin, einem ersten Zweitgenerations-NNRTI, der Anfang 2008 in den USA zugelassen wurde und voraussichtlich im Laufe des Jahres auch in Europa zur Verfügung stehen wird, gibt es nun endlich auch eine Option bei NNRTI-Resistenzen.

Einzelsubstanzen

Nevirapin (Viramune®) war vor über 10 Jahren der erste zugelassene NNRTI. Die Kombination mit AZT+DDI ist wahrscheinlich die älteste Dreifachkombination überhaupt (Henry 1998, Raboud 1999, D'Aquila 1996). Nevirapin wurde auch randomisiert gegen PIs getestet. In der Atlantic-Studie war es in etwa so effektiv wie Indinavir (van Leeuwen 2003), in der Combine-Studie im Trend etwas besser als Nelfinavir (Podzamczar 2002). Aktuell läuft mit der ARTEN-Studie ein Vergleich mit geboostertem Atazanavir, für den allerdings noch keine Daten vorliegen.

Die Pharmakokinetik von Nevirapin erlaubt die einmal tägliche Gabe (Van Heeswijk 2000). In 2NN oder Atlantic wurde die Substanz bereits mit Erfolg so eingesetzt (van Leeuwen 2003, van Leth 2004), in der Schweizer Kohorte war sie bei vorbehandelten Patienten sogar besser als die zweimal täglich Dosierung (Calmy 2008). Eine randomisierte Studie an Patienten mit guter Virussuppression zeigte keine erhöhte Hepatotoxizität bei vergleichbarer Wirkung (Podzamczar 2008). Nevirapin Once Daily ist allerdings nicht zugelassen. Aktuell wird - auch angesichts des bald ablaufenden Patents - in der VERVE-Studie eine Extended-Release-Formulierung getestet.

Nevirapin verursacht in bis zu 20 % eine Leberwerterhöhung, die selten auch schwer sein kann. Es sollte immer einschleichend dosiert werden. Ob darauf verzichtet werden kann, wenn zuvor Efavirenz gegeben wurde (Winston 2004), muss noch bestätigt werden. Während der ersten 8 Wochen sollten die Transaminasen alle 2 Wochen kontrolliert werden. Ein Exanthem (Rash, Ausschlag) tritt in 15-20 % der Fälle auf und erfordert in bis zu 7 % den Abbruch (Miller 1997). Es lässt sich durch Antihistaminika oder Steroid-Prophylaxen nicht verhindern (GESIDA 2004, Launay 2004). Bei isoliertem Rash oder isolierter Transaminasenerhöhung (bis zu 5-facher Normwert) kann meistens weiter behandelt werden. Doch Vorsicht, wenn beides vorliegt! Bei Ausschlag wird ein Abbruch schon bei leicht erhöhten Transaminasen (> 2-facher Normwert) empfohlen. Die ersten 18 Wochen sind ein kritischer Zeitraum, allerdings kann die Lebertoxizität auch nach mehreren Monaten noch auftreten (Sulkowski 2002). Patienten mit chronischen Hepatitiden sind besonders gefährdet, ebenso Frauen mit niedrigem Körpergewicht (Sulkowski 2000, Sanne 2005, Kappelhoff 2005). Ein erhöhtes Risiko besteht auch bei gutem Immunstatus. Für Frauen mit CD4-Zellen über 250/μl ist das Risiko 12-fach erhöht (11 % versus 0,9 %), bei Männern steigt das Risiko ab 400 CD4-Zellen/μl (6,3 % versus 1,2 %). Oberhalb dieser Werte sollte Nevirapin eher nicht eingesetzt werden. Allerdings gab es zuletzt einige Studien, die die Assoziation mit dem Immunstatus nicht nachvollziehen konnten (Wolf 2006). Vor allem bei vorbehandelten Patienten, die bei guter Virussuppression auf Nevirapin wechseln, scheint das Risiko auch bei guten CD4-Zellen nicht erhöht zu sein (De Lazzari 2006, Mocroft 2007, Wit 2008).

Wahrscheinlich gibt es eine genetische Prädisposition – Zusammenhänge mit HLA-Typ (Martin 2005) und Drug-Transporter-Genvarianten (Haas 2006, Ritchie 2006) sind beschrieben. Sehr häufig sind dauerhafte γ -GT-Erhöhlungen, die die Patienten fälschlicherweise dem Verdacht übermäßigen Alkoholkonsums aussetzen können.

Nevirapin hat günstige Auswirkungen auf das Lipidprofil (Van der Valk 2001, Van Leth 2004). In einer randomisierten Studie verbesserten sich die Lipide nach Ersatz von Efavirenz (Parianti 2007). Ob diese Effekte eine klinische Relevanz haben und wirklich helfen, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, ist allerdings unklar.

Efavirenz (Sustiva®) 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 von Efavirenz gegenüber Indinavir (Staszewski 1999). Seitdem wurde Efavirenz in vielen Studien mit anderen Substanzen verglichen und schnitt fast immer gut ab. In ACTG 5095 war Efavirenz besser als Abacavir (Gulick 2004), in ACTG 384 besser als Nelfinavir (Robbins 2003, Shafer 2003) und in AI424-034 wenigstens so effektiv wie Atazanavir (Squires 2004). In ACTG 5192 zeichnet sich gar eine Überlegenheit gegenüber Lopinavir/r ab (Riddler 2006) - Efavirenz gilt in vielen Leitlinien als ein Medikament der ersten Wahl.

Allerdings ist auch Efavirenz nicht ohne Probleme. Typisch sind moderate ZNS-Störungen. Um diese zu „verschlafen“, sollte Efavirenz abends eingenommen werden. Patienten sollten darüber informiert werden, da die Therapie sonst oft abgebrochen wird. Oft wird es dann schwer, Patienten davon zu überzeugen, dass nicht jede ART solche Probleme macht. Die ZNS-Störungen manifestieren sich als Schwindel und Benommenheit („dizziness“), aber auch als lebhaftere 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.

Im Vergleich zu Nevirapin gibt es seltener Leberprobleme, auch ist ein Einschleichen der Dosis nicht notwendig. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist die Einmalgabe sicher und im Gegensatz zu Nevirapin auch zugelassen. Darüber hinaus gibt es Efavirenz seit 2007 in der fixen Kombination mit Tenofovir und FTC als Atripla®. Die Lipide werden nicht so günstig beeinflusst wie unter Nevirapin (Parienti 2007). Typisch für Efavirenz ist außerdem eine Gynäkomastie, die nicht nur psychisch belastend, sondern auch recht schmerzhaft sein kann (Rahim 2004). Efavirenz sollte in diesen Fällen möglichst durch Nevirapin ersetzt werden. Kontraindiziert ist Efavirenz zudem in der Schwangerschaft. Bei Frauen in gebärfähigem Alter sollte man sich den Einsatz daher möglichst vermeiden, insbesondere bei Kinderwunsch ist Nevirapin zu bevorzugen.

Tabelle 2.2. Häufigkeit der wichtigsten Nebenwirkungen von Nevirapin und Efavirenz (die Angaben basieren auf diversen, in diesem Kapitel zitierten Studien)

	Nevirapin	Efavirenz
ZNS-Nebenwirkungen	Selten	58-66 %
Schwere ZNS-Nebenwirkungen	sehr selten	5-7 %
Hepatotoxizität	17 %	8 %
Teratogenität	nein	Ja
Dyslipidämie	nein	häufig
Gynäkomastie	nein	gelegentlich
Rash – Ausschlag	15 %	5 %

Etravirin (Intelence[®], TMC 125) von Tibotec bzw. Johnson & Johnson ist der erste Zweitgenerations-NNRTI, der von der FDA im Januar 2008 zugelassen wurde. Mit der Zulassung in Europa, wo seit längerem ein EAP läuft, wird im Laufe des Jahres gerechnet. Als Diarylpyrimidin-(DAPY)-Analogon wirkt Etravirin gut gegen Wildtypen und gegen resistente Mutanten, vor allem gegen klassische NNRTI-Mutationen 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).

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 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 (NAL 2006). Seitens Tibotecs wurde argumentiert, dass die Baseline-Resistenzen in dieser Studie zahlreicher als erwartet gewesen wären. Außerdem zeigte die verwendete Formulierung von Etravirin eine geringe Bioverfügbarkeit, weshalb sie nicht weiter verwendet wird.

Zur Zulassung von Etravirin führten zwei identische 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 Placebo, kombiniert jeweils mit Darunavir (Lazzarin 2007, Madruga 2007). Zusätzlich wurden mindestens zwei vom Behandler ausgewählten NRTIs sowie optional T-20 gegeben. Nach 24 Wochen erreichten mehr Patienten unter Etravirin eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (56 versus 39 % in DUET-1, 62 versus 44 % in DUET-2). Eine gepoolte Auswertung ergab sogar einen klinischen Benefit hinsichtlich opportunistischer Infektionen und Todesfälle (Hirschel 2007). Allerdings nahm auch in den DUET-Studien die Wirkung mit zunehmender Zahl bestehender NNRTI-Mutationen ab (Vingerhoets 2007).

Vertragen wurde Etravirin bislang gut. In den DUET-Studien war die Verträglichkeit mit der von Placebo zu vergleichen. Allerdings gab es eine Ausnahme: Der für

NNRTIs typische Rash wurde öfter unter Etravirin beobachtet (17 versus 9 %), allerdings war er in den meisten Fällen mild. Aufgrund von Interaktionen sollte Etravirin nicht mit Tipranavir, Atazanavir, Fosamprenavir und Lopinavir kombiniert werden (Kakuda 2006). Der bevorzugte PI als Kombinationspartner ist Darunavir. Die Dosis liegt bei täglich 400 mg (2 mal täglich 2 Tabletten zu je 100 mg), die mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollte, um die Resorption zu erhöhen.

Insgesamt ist Etravirin also eine wichtige, gut verträgliche Option bei vorbehandelten Patienten mit NNRTI-Resistenzen. Die Wirkung ist jedoch nicht unbegrenzt, wie alle anderen antiretroviralen Medikamente benötigt auch Etravirin weitere aktive Substanzen, um nicht schnell verbrannt zu werden.

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 kaum verordnet. Man sollte die Verschreibung begründen können – Delavirdin ist in Europa nicht zugelassen. 1999 lehnte die EMEA einen Antrag wegen nicht ausreichender Wirksamkeitsdaten ab. Dabei dürfte Delavirdin etwa so effektiv sein wie die anderen NNRTIs (Conway 2000). Wahrscheinlich sind Exantheme (30 %) häufiger als unter anderen NNRTIs. Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel diverser PIs (Harris 2002). Dies als Booster-Strategie zu nutzen hat sich allerdings nicht durchgesetzt.

Literatur zu NNRTIs

- Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4680-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15561844>
- Calmy A, Nguyen A, Lange J, et al. Nevirapine administered once daily is as efficient as a twice-daily dosing. a collaborative cohort study. Abstract 786, 15th CROI 2008, Boston.
- Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930316>
- Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz 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.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8633815>
- Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirin) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem* 2004;47:2550-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115397>
- De Lazzari E, Leon A, Arnaiz J, et al. Risk of hepatotoxicity in virologically suppressed HIV patients switching to nevirapine according to gender and CD4 count. Abstract H1064, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727217>
- 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 Cetrizine 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385735>
- Gruzdov B, Rakhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. *AIDS* 2003;17: 2487-94.
- Gulick RM, Ribaldo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
- Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clin Infect Dis* 2006, 43:783-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16912957>
- Haas DW, Ribaldo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15622315>
- Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002; 16: 798-9.
- Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. *J AIDS Hum Retroviral* 1998, 19:339-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=9833742>
- Hirschel B, Perneger T. No patient left behind—better treatments for resistant HIV infection. *Lancet* 2007; 370:3-5.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15942889>

21. 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.
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16038474>
23. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrcet double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004, 38:e66-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095233>
24. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617271>
25. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12534961>
26. 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 (CFCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006, 368:2125-35.
27. Madruga 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617270>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15627041>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
30. Marzolini C, Telenti 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
31. Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with NNRTIs. *AIDS* 1997, 11 (suppl A): S157-164.
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17591022>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16010163>
34. No authors listed. Etravirine: R165335, TMC 125, TMC-125, TMC125. *Drugs R D*. 2006; 7:367-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=17073519>
35. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals. *HIV Clin Trials* 2002, 3:186-94.
36. Parienti JJ, Massari V, Rey D, Poubeau 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17578790>
37. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001;15:2385-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740189>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199325>
39. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90.
40. Podzamczar D, Olmo M, Sanz J, et al. Low hepatotoxicity in patients randomized to switching to nevirapine once daily vs continuing with nevirapine twice daily. Abstract 960, 15th CROI 2008, Boston.
41. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J AIDS* 1999, 22: 260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14959701>
43. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo C, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.
44. Ritchie MD, Haas DW, Motsinger AA, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2006, 43:779-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=16912956>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>
46. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717255>
47. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668456>
48. Sheran M. The NNRTIs efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clin Trials* 2005, 6:158-68.
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247553>
50. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
51. Storer 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 PEG 6/2. 10th EACS 2005. Dublin.
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
53. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17413684>
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590519>
56. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>
57. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000, 14:F77-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853971>
58. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>

59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16188980>
61. 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.
62. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005, 192:958-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=16107947>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090815>
64. Wit FW, Kesseling 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; <http://amedeo.com/lit.php?id=18271750>
65. 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.
66. Wren 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; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18281305>
67. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742351>

Proteaseinhibitoren (PIs)

Wirkungsweise

Die HIV-Protease spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polypeptid 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) designiert – 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 Nucleosidanaloga 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. Vergleichende, randomisierte Studien gibt es allerdings nur wenige. Die bisher beobachteten Unterschiede 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 vermutlich meist 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 (Lallemand 2002).

Kreuzresistenzen sind relativ ausgeprägt und wurden schon beschrieben, bevor die PIs auf dem Markt waren (Condra 1995). Mit Darunavir und Tipranavir sind in den letzten Jahren zwei wichtige PIs der zweiten Generation hinzugekommen, die bei den meisten PI-Resistenzen noch gut wirken (siehe unten). Ihre Indikation ist daher auf vorbehandelte Patienten begrenzt.

Alle PIs sind Inhibitoren des CYP3A4-Systems und interagieren mit vielen Medikamenten (siehe Kapitel Interaktionen). Ritonavir ist der stärkste Inhibitor, Saquinavir wahrscheinlich der schwächste.

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 (Kempf 1997): Maximalkonzentration, Talspiegel und Halbwertszeit. 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 Zweimalgabe möglich geworden, und inzwischen laufen sogar Studien zur Einmalgabe vieler PIs.

Gewöhnlich wird die Boosterung mit Ritonavir durch ein „/r“ im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht. Unter geboosterten PIs werden bei therapie-naiven Patienten so gut wie nie 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 2006), Saquinavir/r (Ananworanich 2006) und Darunavir/r (Clumeck 2007). 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). ACTG 5146, eine unlängst vorgestellte, randomisierte Studie stellte dieses weithin akzeptierte Konzept allerdings zumindest bei ausgeprägten Resistenzen in Frage (Demeter 2008). Durch eine TDM-gesteuerte Dosisescalation geboosteter PIs ließ sich in dieser Studie die virologische Effektivität einer Salvage-Therapie jedenfalls nicht überzeugend verbessern.

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 2.3: Gängige Proteasehemmer-Dosierungen mit Ritonavir-Boosterung

	Dosen (mg)	Pillen*/Tag	Bemerkung
Atazanavir/r	1 x 300/100	1 x 3	nur bei Vorbehandlung zugelassen
Darunavir/r	2 x 600/100	2 x 3	nur bei Vorbehandlung zugelassen
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	wohl vermehrt Nierensteine (?)
Lopinavir/r	2 x 400/100	2 x 3	einzige feste Booster-Kombination
Lopinavir/r	1 x 800/200	1 x 6	nur in den USA zugelassen
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, der in Europa auf den Markt kam. Er wurde 2004 durch Fosamprenavir (Telzir[®], siehe unten) ersetzt und inzwischen vom Markt genommen.

Atazanavir (Reyataz[®]) war im März 2004 der erste Once-Daily-PI auf dem Markt. In Phase II war Atazanavir verträglicher als Nelfinavir, die antiretrovirale Potenz war vergleichbar (Sanne 2003). In einer Phase III-Studie war Atazanavir so effektiv wie Efavirenz (Squires 2004). In der CASTLE-Studie, in der Atazanavir/r gegen Lopinavir/r an 883 therapienaiven Patienten untersucht wurde, war Atazanavir virologisch Lopinavir gleichwertig, bei allerdings günstigeren Lipidprofilen und ansonsten vergleichbarer Verträglichkeit (Molina 2008). Bei vorbehandelten Patienten ist ungeboostertes Atazanavir etwas schwächer als Lopinavir (Cohen 2005). Bei Boosterung scheint dies nicht der Fall zu sein, zumindest bei limitierten PI-Resistenzen (Johnson 2006).

Im Gegensatz zu anderen PIs sind die Einflüsse von Atazanavir auf das Lipidprofil weniger ungünstig (Sanne 2003, Squires 2004, Johnson 2006, Molina 2008), was neben der Einmalgabe wohl sein Hauptvorteil ist. Die Lipide bessern sich, wenn von anderen PIs auf Atazanavir umgestellt wird (Wood 2004, Gatell 2007, Soriano 2008). Auch wird im Gegensatz zu anderen PIs keine Insulinresistenz induziert (Noor 2004). Ob sich dies klinisch auch in weniger Lipodystrophie niederschlägt, wie einige Studien suggerieren (Haerter 2004, Jemsek 2006), scheint nach unseren Erfahrungen jedoch fraglich. Eine Boosterung Atazanavirs mit Ritonavir hat entgegen früheren Berichten wohl doch negative Auswirkungen auf die Lipide (Soriano 2008). Sie wird dennoch allgemein empfohlen, da die Plasmaspiegel sonst zu unsicher sind. Vor allem bei Kombinationen mit NNRTIs oder Tenofovir sinken die Atazanavir-Spiegel sonst deutlich (Le Tiec 2005). Ungünstige Interaktionen gibt es auch mit Protonenpumpenhemmern (siehe Interaktionskapitel).

Ein Problem von Atazanavir sind die in mehr als der Hälfte auftretenden Bilirubin-Erhöhungen, die bei etwa einem Drittel Grad 3-4 erreichen und bei Boosterung häufiger auftreten (Squires 2004, Niel 2008, Soriano 2008). Einige Patienten entwickeln einen manifesten Ikterus. Der Mechanismus dafür ähnelt der hepatischen Konjugierungsstörung beim Morbus Meulengracht. Inzwischen wurde ein (ansonsten harmloser) Gendefekt identifiziert (Rotger 2005). Obwohl die Hyperbilirubinämie harmlos sein soll und schwere Hepatotoxizität bislang nur vereinzelt beschrieben wurde (Eholie 2004), sollte man die Leberwerte im Auge behalten und Atazanavir bei Ikterus und erheblicher Bilirubinerhöhung ($> 5\text{-}6 \times$ über Norm) absetzen.

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

Dessen ungeachtet ist Atazanavir ein PI, der in den Industrieländern Lopinavir den Platz als meistverschriebener PI streitig macht. Nach den Ergebnissen der CASTLE-Studie wird die bislang noch beschränkte Indikation in 2008 wohl auf therapienaive Patienten ausgeweitet werden.

Darunavir (Prezista[®], früher TMC-114) ist ein PI, der von der belgischen Firma Tibotec (inzwischen von Johnson & Johnson aufgekauft) entwickelt wurde. Angesichts seiner hervorragenden Wirkung gegen PI-resistente Viren (Koh 2003) ist Darunavir eine wichtige Option bei mehrfach vorbehandelten Patienten.

Zwei große 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 bei dieser Patientengruppe. In die POWER-Studien waren fast 600 Patienten aufgenommen worden (Clotet 2007). Die Vorbehandlung war mit drei Klassen (im Median 11 Substanzen) intensiv, zur Baseline 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 % der Patienten auch nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml – ein im Vergleich zum Kontroll-PI (10 %) signifikant besseres Ergebnis. Auch in den beiden großen DUET-Studien, in denen Darunavir mit dem neuen NNRTI Etravirin (siehe dort) kombiniert wurde, überzeugte die Substanz im Salvage-Bereich.

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 von Darunavir deutlich ab. Weil Darunavir strukturell Fosamprenavir ähnelt, ist auch das Resistenzprofil relativ überlappend, was allerdings durch den sehr hohen klinischen Cutoff Darunavirs ausgeglichen wird und klinisch wahrscheinlich nur eine untergeordnete Bedeutung hat (Parkin 2008). Eine Vorbehandlung mit Amprenavir oder Fosamprenavir scheint die Wirkung Darunavirs nicht zu kompromittieren. Angesichts der hohen Resistenzbarriere sind aktuell auch Studien zur Monotherapie im Gange.

Darunavir wird abgesehen von moderaten gastrointestinalen Nebenwirkungen gut vertragen. Die Diarrhoen sind sogar eher milder als bei anderen PIs (Clotet 2007, Madrugá 2007). Dafür entwickeln Patienten in etwa 5-15 % einen Rash. Dyslipi-

dämien und Leberwerterhöhungen, die beim aktuellen Haupt-PI-Konkurrenten Tiranavir auftreten, scheinen kaum eine Rolle zu spielen. Relevante Interaktionen bestehen mit Lopinavir – die Plasmaspiegel von Darunavir sinken, eine Kombination sollte vermieden werden. Dies gilt auch für Sildenafil und Östrogenpräparate.

Momentan laufen zahlreiche klinische Studien mit Darunavir. In der ARTEMIS-Studie an therapie-naiven Patienten war Darunavir auch bei einmal täglicher Gabe mindestens so effektiv wie Lopinavir (Clumeck 2007). In TITAN war dies bei zweimal täglicher Gabe auch bei vorbehandelten Patienten der Fall – in dieser 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).

Angesichts dieser überzeugenden Daten ist sicher damit zu rechnen, dass die aktuell noch sehr beschränkte Indikation („mehrfach vorbehandelte Erwachsene, bei denen es unter mehr als einem Behandlungsschema mit einem PI zu einem Therapieversagen gekommen ist“) von Darunavir demnächst erweitert wird.

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 für therapie-naive und vorbehandelte Patienten zugelassen. Die möglichen Dosen sind variabel: Entweder 2 x 1400 mg täglich (2 x 2 Pillen), 2 x 700 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2) oder 1 x täglich 1400 mg plus 200 mg Ritonavir (1 x 4). Die Einmal-Gabe wird bei PI-Vorbehandlung nicht empfohlen, sie ist wie die ungeboosterte Dosis in Europa nicht zugelassen. Efavirenz und Nevirapin können die Plasmaspiegel deutlich (und wahrscheinlich klinisch relevant) senken, wenn Fosamprenavir nicht mit Ritonavir geboostert wird.

Mehrere Studien haben Fosamprenavir mit anderen PIs verglichen. Bei *therapie-naiven* Patienten in NEAT war ungeboostertes Fosamprenavir etwas effektiver und verträglicher als Nelfinavir (Rodriguez-French 2004) allerdings war die Aussagekraft dieser Studie angesichts hoher Abbruchraten limitiert. In der SOLO-Zulassungsstudie war geboostertes Fosamprenavir/r einmal täglich in etwa so wirksam wie Nelfinavir (Gathe 2004), in der relativ kleinen ALERT-Studie war dies auch im Vergleich mit Atazanavir/r der Fall (Smith 2006). Resistenzen unter Fosamprenavir/r traten auch nach 48 Wochen nicht auf (MacManus 2004). In der KLEAN-Studie (Eron 2006) waren bei therapie-naiven Patienten keine Unterschiede gegenüber Lopinavir/r zu sehen, auch nicht hinsichtlich der Verträglichkeit (schwere Diarrhoen 13 versus 11 %, Cholesterinerhöhungen 11 versus 9 %). Bei *vorbehandelten* Patienten in CONTEXT zeigte sich eine etwas (nicht signifikant) geringere Wirkung von Fosamprenavir/r gegenüber Lopinavir/r (Elston 2004).

Fosamprenavir spielt eher eine untergeordnete Rolle in der HIV-Therapie. Ein überzeugender Vorteil gegenüber anderen geboosterten PIs ist nicht zu entdecken. Ein Vorteil mag sein, dass es keine Restriktionen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme gibt, Fosamprenavir kann nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Indinavir (Crixivan[®]) ist einer der ältesten PI, der in großen Studien anfänglich sehr erfolgreich war (Gulick 1997, Hammer 1997). Später schnitt Indinavir, zumindest ungeboostert, mit wechselndem Erfolg ab: In der Atlantic-Studie war es in etwa so effektiv wie Nevirapin (Van Leeuwen 2003), in MaxCmin1 vergleichbar mit

Saquinavir-SGC (Dragstedt 2003), in der 006-Studie dagegen schwächer als Efavirenz (Staszewski 1999).

Die Verträglichkeit von Indinavir ist mäßig. In 5-25 % tritt eine Nephrolithiasis auf (Meraviglia 2002), weshalb eine gute Hydratation notwendig ist (mindestens 1,5 Liter täglich). Ungeboostert muss Indinavir dreimal täglich auf nüchternen Magen eingenommen werden (Haas 2000), weshalb eine Ritonavir-Boosterung in jedem Fall sinnvoll ist. Unter der Boosterung 2 x 800/100 mg Indinavir/r treten allerdings mehr Nebenwirkungen auf (Voigt 2002). In MaxCmin1 war die Aussteigerrate verglichen mit Saquinavir/r deutlich höher (Dragstedt 2003). Spezifisch für Indinavir sind Hautprobleme, die an Retinoid-Therapie erinnern: Alopezie, trockene Haut und Lippen, einwachsende Nägel. Eine asymptomatische Hyperbilirubinämie ist ebenfalls häufig. Obwohl bei Boosterung und Spiegelmessung oft die Dosis reduziert werden kann und damit die Toxizität sinkt (Wasmuth 2007), spielt Indinavir heute so gut wie keine Rolle mehr in der HIV-Therapie.

Lopinavir/r (Kaletra[®]) ist seit seiner Zulassung im April 2001 der erste und bislang einzige PI mit einer festen Boosterdosis Ritonavir, die die Lopinavir-Konzentration um mehr als das 100-fache erhöht (Sham 1998). 2006 wurden die bisherigen Weichkapseln durch mit der Melt Extrusion Technology (Schmelzextrusion, „Meltrex“) hergestellte Tabletten ersetzt. Die Wirksamkeit der Tabletten ist mit den Weichkapseln vergleichbar (Gathe 2008). Eine Reduktion auf 2 x 2 Tabletten ist so möglich geworden, eine Kühlung nicht mehr erforderlich. Inzwischen ist auch eine Tablette mit einer pädiatrischen (halbierten) Dosis erhältlich, die in einigen Ländern unter dem Handelsnamen Aluvia[®] vertrieben wird.

In den USA ist Lopinavir/r bei unbehandelten Patienten seit Mai 2005 auch für die Einmalgabe zugelassen. Die Daten zur Gleichwertigkeit sind allerdings etwas widersprüchlich. Einige ergaben eine vergleichbare Effektivität und Verträglichkeit (Molina 2007, Gathe 2008), andere lieferten Hinweise für eine doch etwas schwächere Wirkung der Einmalgabe (Clumeck 2007, Mildvan 2007).

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 in den letzten Jahren jedoch gezeigt, dass keinen Vorteil im Vergleich zu anderen geboosterten PIs wie Fosamprenavir (Eron 2006), Saquinavir (Walmsley 2007), Darunavir (Clumeck 2007) oder Atazanavir (Molina 2008) besteht. In ACTG 5142 war Lopinavir/r sogar Efavirenz unterlegen (Riddler 2006), 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 etwas schwächer (Madruga 2007).

Resistenzen unter Lopinavir/r-Primärtherapie sind selten, jedoch grundsätzlich möglich (Kagan 2003, Conradie 2004, Friend 2004). Lopinavir/r hat eine hohe ge-

netische 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 gastrointestinales Nebenwirkungen (Diarrhoen, Übelkeit), die unter Once Daily möglicherweise häufiger sind (Johnson 2006). Hinzu kommen neben der Lipodystrophie die oft beachtlichen Dyslipidämien, die ausgeprägter sind als unter Nelfinavir (Walmsley 2002), Saquinavir (Walmsley 2007) und Atazanavir (Molina 2008), 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.

Lopinavir ist aktuell noch immer der am häufigsten verschriebene PI weltweit. Es ist allerdings damit zu rechnen, dass andere geboosterte PIs, die sich als mindestens gleichwertig erwiesen haben, nachziehen werden. Wesentlicher Vorteil von Kaletra[®] ist, dass im Vergleich zu den anderen PIs weder eine Kühlung der Pillen bzw. zusätzliches Ritonavir erforderlich ist.

Nelfinavir (Viracept[®]) war 1998 der vierte PI auf dem Markt und lange eine viel eingesetzte Substanz. 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 zum Teil erhebliche Diarrhoen, sonst wird Nelfinavir gut vertragen (Saag 2001). Im Vergleich zu NNRTIs oder anderen PIs ist Nelfinavir weniger potent: In der Combine-Studie war es (nicht signifikant) schwächer als Nevirapin (Podzamczar 2002), in ACTG 384 und 364 sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten Efavirenz unterlegen (Albrecht 2001, Robbins 2003). Dies war auch gegenüber Lopinavir/r in einer doppelblind randomisierten Studie der Fall (Walmsley 2002). Die Formulierung Nelfinavir 625 mg (reduziert die Pillenzahl auf 2 x 2 täglich) von Pfizer ist hierzulande nur über Import erhältlich. In Europa, wo Roche die Rechte hat und wo in 2007 aufgrund von Verunreinigungen obendrein noch eine Rückrufaktion gestartet werden musste, 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. Wichtig ist der Hinweis an die Patienten, dass Ritonavir-Kapseln gekühlt gelagert werden müssen – bei Reisen oft ein Problem.

Saquinavir (Invirase 500[®], früher Invirase[®], Fortovase[®]) war im Dezember 1995 der erste zugelassene PI und ist bis heute eine der wenigen Substanzen, bei der anhand klinischer Endpunkte die Wirkung nachgewiesen wurde (Stellbrink 2000). Durch Boosterung mit Ritonavir werden die Plasmaspiegel deutlich erhöht. Das gilt

auch für die gleichzeitige Nahrungsaufnahme. 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 Zahl der täglichen Pillen 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 therapienaiven Patienten gegen Lopinavir/r getestet. Gravierende Unterschiede in der Wirksamkeit scheinen sich zumindest nach 24 Wochen nicht abzuzeichnen (Walmsley 2007). Die Lipidveränderungen unter Saquinavir fielen etwas moderater aus als unter Lopinavir, 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. Momentan ist allerdings auch kein wesentlicher Vorteil gegenüber anderen PIs zu entdecken.

Tipranavir (Aptivus[®]) ist der erste nicht-peptidische PI, er wurde im Juli 2005 in Europa für mehrfach vorbehandelte Patienten zugelassen. 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 auf Tipranavir deutlich reduziert (Baxter 2006).

Zur Zulassung führten zwei große randomisierte 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 (nicht mehr als 2 Mutationen an den Codons 30, 82, 84 und 90). 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 Vergleichs-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 (POTENT) zu dem Konkurrenz-PI Darunavir wurde unlängst beendet, da die Rekrutierung zu schleppend verlief. Die bislang angestellten Quervergleiche sind angesichts der sehr heterogenen Patientengruppen in den RESIST-(Tipranavir) bzw. POWER-(Darunavir) Studien wenig aussagekräftig.

Literatur zu Proteasehemmern

- Albrecht M, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *New Eng J Med* 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
- Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-naïve 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15721475>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16312177>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17416261>
- Clumeck N, van Lunzen J, Chilade P, et al. ARTEMIS: efficacy and safety of lopinavir (BID vs QD) and darunavir (QD) in antiretroviral-naïve patients. Abstract LBPS7/5, EACS 2007, Madrid.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16238909>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12654666>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950769>
- Condra JH, Schief WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=7700387>
- Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naïve patient. *AIDS* 2004, 18:1084-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096819>
- Cooper D, Zajdenberg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naïve patients: results of BI 1182.33. Abstract PL13.4. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
- De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Phenotypic and genotypic determinants of TMC114 (darunavir) resistance: POWER 1, 2 and 3 pooled analysis. Abstract P196, 8th ICDTHI 2006; Glasgow, Scotland.
- Demeter L, Jiang J, Mukherjee L, et al. A prospective, randomized, controlled, open-label trial evaluating the effect of TDM and PI dose escalation on VL responses in antiretroviral-experienced, HIV-infected patients with a normalized inhibitory quotient. Abstract 35, 15th CROI 2008.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16218173>
- Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. *J Inf Dis* 2003, 188:635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=12934178>
- 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.
- Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir-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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17479947>
- Gathe JC Jr, Iwe 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
- Gathe J, da Silva B, Loufy M, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir tablets once daily vs twice daily, co-administered with tenofovir df + emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects. Abstract 775, 15th CROI 2008, Boston
- Gulick RM, Mellors JW, Havir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997402>
- Haertig G, Manfras BJ, Mueller M, et al. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS* 2004, 18:952-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060446>
- 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.

30. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095381>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890833>
33. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *CID* 2006, 42:273-80. <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/42/7/273>
34. Johnson M, Grinsztajn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006, 20:711-718. <http://amedeo.com/lit.php?id=16514301>
35. Kagan RM, Shenderovich M, Ramnarayan K, Heselton PNR. Emergence of a novel lopinavir resistance mutation at codon 47 correlates with ARV utilization. *Antivir Ther* 2003, 8:S54.
36. Kempf DJ, Isaacson 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12487383>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
38. 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 Chemother* 2003; 47: 3123-3129. <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123>
39. Lallemand 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045681>
40. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
41. Le Tiec C, Barail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet* 2005, 44:1035-50.
42. MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS* 2004, 18:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090770>
43. Madruga 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617272>
44. 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-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 35:376-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=15097154>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370513>
46. Mildvan D, Tierney C, Gross R, et al. Randomized comparison in treatment-naïve patients of once-daily vs twice-daily lopinavir/ritonavir-based art and comparison of once-daily self-administered vs directly observed therapy. *Abstract 138, 14th CROI 2007, Los Angeles.*
47. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: The CASTLE Study, 48-week Results. *Abstract 37, 14th CROI 2008, Boston.*
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18160008>
49. Niel 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-naïve patients. *J AIDS* 2008; 47:161-167. <http://amedeo.com/lit.php?id=17971713>
50. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003, 63:2555-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=14636077>
51. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577646>
52. Parkin N, Stawiski E, Chappay C, Coakley E. Darunavir/amprenavir cross-resistance in clinical samples submitted for phenotype/genotype combination resistance testing. *Abstract 607, 15th CROI 2008, Boston.*
53. Podzamzer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12212928>
54. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. *Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.*
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>
56. 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-naïve HIV-1-infected patients. *JAIDS* 2004, 35:22-32.
57. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16170755>
58. Saag MS, Tebas P, Sensenon M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001, 15:1971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600825>
59. Sanne I, Piliro P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J AIDS* 2003, 32:18-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12514410>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819531>
61. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399984>
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668456>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9835517>
64. 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.*
65. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17999977>

66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247553>

67. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>

68. 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.

69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>

70. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>

71. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

72. Walmsley S, Bredeek U, Avihingsanon A, et al. Evaluation of the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on lipid profiles – data from the 24-week interim analysis of the Gemini Study: saquinavir/r (SQV/r) BID vs lopinavir/r (LPV/r) BID plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD in ARV-naïve HIV-1-infected patients. Abstract TuPeB069, 4th IAS 2007, Sydney.

73. Wasmuth JC, Lambertz 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17690876>

74. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J AIDS* 2004, 36:684-692. <http://amedeo.com/lit.php?id=15167287>

75. Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1195-205. <http://amedeo.com/lit.php?id=17890281>

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

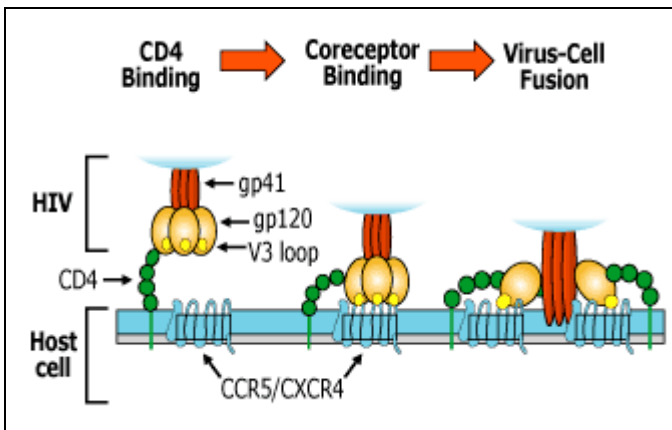


Abbildung 1: Der Eintritt von HIV in die Wirtszelle („host cell“) mit den drei entscheidenden Schritten (Grafik mit freundlicher Genehmigung aus: Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. *PNAS* 2003, 100:10598-602).

Alle drei Schritte können medikamentös gehemmt werden. Schritt 1 wird durch Attachment-Inhibitoren verhindert, Schritt 2 durch Corezeptorantagonisten blockiert, Schritt 3 durch Fusions-Inhibitoren gehemmt. Alle drei Wirkstoffklassen, Attachment-Inhibitoren, Corezeptorantagonisten (hier sind je nach Corezeptor noch

CCR5- und CXCR4-Antagonisten zu unterscheiden) und Fusions-Inhibitoren, werden zum jetzigen Zeitpunkt sehr vereinfachend als Entry-Inhibitoren zusammengefasst.

Während die Attachment-Inhibitoren noch in klinischer Erprobung sind und an anderer Stelle besprochen werden (siehe ART-Kapitel 3 „Hinterm Horizont geht's weiter“), gibt es mit Maraviroc in der Gruppe der Korezeptorantagonisten und mit T-20 als erstem Fusionsinhibitor bereits zugelassene Präparate.

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 ($\Delta 32$ -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. Unlängst wurde ein Fall eines HIV-Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und allogener Stammzelltransplantation veröffentlicht, dessen gesunder Stammzellspender homozygot für die $\Delta 32$ -Mutation war - nach der Transplantation blieb die Viruslast auch ohne ART über ein Jahr lang unter der Nachweisgrenze (Hutter 2008).

Bei therapie-naiven Patienten liegen in etwa 80-90 % R5-Populationen vor, bei vorbehandelten Patienten sind es etwa 50 % (Hoffmann 2007). Der Rezeptortropismus 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.

Eine *phänotypische* Tropismusbestimmung mit dem Trofile Test der Firma Monogram wird in Deutschland von ca. 10 großen Laboren angeboten. Der Test ist jedoch kompliziert, gelingt nur bei mindestens 500-1000 Viruskopien/ml und dauert mehrere Wochen.

Die technisch wesentlich einfachere und kostengünstigere *genotypische* Tropismusbestimmung wurde kürzlich validiert (<http://www.genafor.org/arevir2008>). Momentan 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).

CCR5-Antagonisten kamen bisher trotz ihrer bislang sehr guten Verträglichkeit für die vielen Patienten, die unter den herkömmlichen antiviralen Substanzen an Nebenwirkungen leiden, nicht in Frage, solange die Viruslast gut supprimiert war - die phänotypische Testung erfordert eine Viruslast von mindestens 1000 Kopien/ml. Genotypische Tests benötigen wahrscheinlich weniger Viruskopien. Aktuell wird versucht, den Tropismus-Test auch aus proviraler DNA bei Patienten mit geringer Viruslast zu ermöglichen.

Die Kostenerstattung für den Tropismustest ist noch nicht abschließend geklärt. Krankenkassen werden sich um die Erstattung der Kosten nicht gerade reißen, so dass sie vermutlich erst einmal an den Herstellerfirmen der CCR5-Antagonisten hängen bleibt.

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 (Mayer 2006) – eine durch den X4-Shift bedingte HIV-Progression unter CCR5-Antagonisten scheint derzeit 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). Insgesamt ist die Studienlage derzeit jedoch noch so heterogen und oft auch widersprüchlich, dass nicht von einer eindeutigen Assoziation des Gendefekts mit bestimmten Erkrankungen gesprochen werden kann. Allerdings ist angesichts der zeitlich noch begrenzten Erfahrungen mit CCR5-Antagonisten Wachsamkeit geboten.

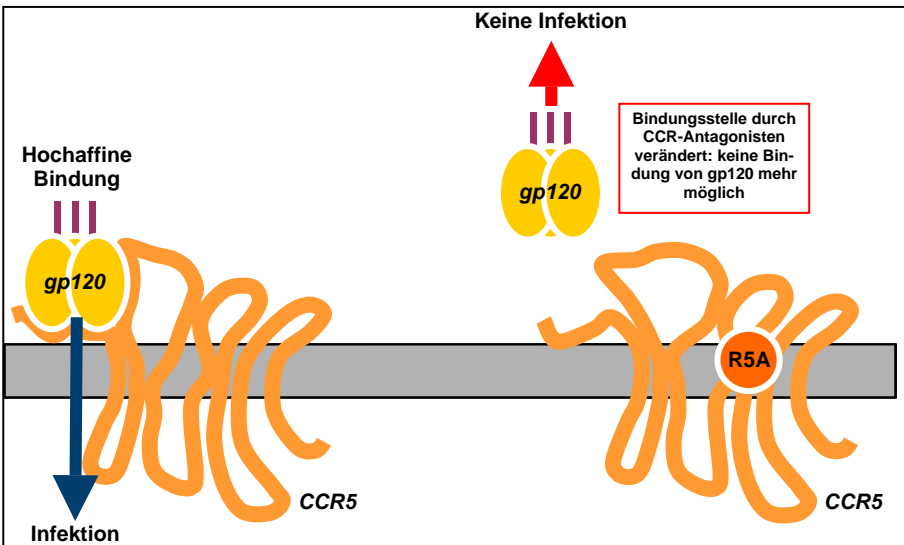


Abbildung 2: Wirkung der allosterischen CCR5-Antagonisten Maraviroc (und Vicriviroc). Durch die Bindung in eine transmembrane Tasche wird das Rezeptormolekül räumlich verändert, was dann letztlich die Bindung des viralen Proteins gp120 an den Rezeptor unmöglich macht. Der Rezeptor wird also nicht einfach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

Überdies könnte das Andocken an den Rezeptor möglicherweise auch eine Autoimmunreaktion auslösen. Dies trat bislang im Affenmodell nicht auf (Peters 2005). Eine Analyse sämtlicher Phase-I-II-Studien unter Maraviroc ergab zudem keine negativen Auswirkungen auf die Immunfunktion (Ayoub 2007). Etwas beunruhigend waren dagegen die Berichte von Tumorerkrankungen (vor allem maligne Lymphome) in einer Studie mit Vicriviroc (Gulick 2007). Bislang wurden diese Häufungen in anderen Studien nicht gesehen. Eine Erklärung gibt es bislang nicht,

zumal HIV-Patienten mit einem angeborenen CCR5-Korezeptordefekt eher seltener Lymphome entwickeln (Rabkin 1999).

Einzelsubstanzen (nicht zugelassene siehe auch unter 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 identisch designte Phase-III-Studien, MOTIVATE-1 (USA, Kanada) und MOTIVATE-2 (Europa, Australien, USA). In diese waren 1.049 mehrfach vorbehandelte Patienten mit R5-Viren und mindestens 5.000 Kopien/ml aufgenommen worden, die entweder mit drei Klassen vorbehandelt waren und/oder bei denen gegen alle drei Klassen virale Resistenzen vorlagen (Hardy 2008). Die Patienten erhielten entweder 300 mg Maraviroc einmal täglich, 150 mg Maraviroc zweimal täglich oder Placebo zu einer je nach Resistenzlage „optimierten“ Therapie – in dieser waren allerdings andere wichtige Salvage-Substanzen wie Darunavir, Etravirin 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 Placebo (45,5 % und 43,2 % gegenüber 16,7 %). Die Verträglichkeit von Maraviroc war ausgezeichnet und unterschied sich nicht von Placebo. Überdies hatte der durch den selektionsbedingte Shift hin zu X4-Viren, der bei der Hälfte der Patienten ohne virologischen Therapieerfolg zu beobachten war, offensichtlich keine negativen Konsequenzen.

Auch an therapienaiven Patienten wurde Maraviroc bereits getestet (Saag 2007). 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 und Maraviroc für die Primärtherapie flottzumachen, 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. Dies lässt vermuten, dass der Unterschied zwischen Maraviroc und Efavirenz bei einem besseren, sensitiveren Test nicht relevant gewesen wäre (Heera 2008). 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 deutlich günstiger aus (DeJesus 2008). Eine Lebertoxizität, wie sie unter dem inzwischen gestoppten CCR5-Antagonisten Aplaviroc beobachtet worden war (Steel 2005), scheint es unter Maraviroc nicht zu geben.

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 Placebo war nicht sichtbar, allerdings stiegen wie erwähnt unter Maraviroc überraschenderweise die CD4-Zellen deutlich an (Mayer 2006).

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).

Wichtig für die Praxis ist, dass sich die empfohlene Maraviroc-Dosis nach der Begeittherapie richtet (Abel 2005). Bei geboosterten PIs (außer Tipranavir) wird die übliche Dosis von 2 x 300 mg halbiert, bei Efavirenz (oder auch anderen Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Carbamazepin) muss sie dagegen verdoppelt werden.

Literatur zu Korezeptorantagonisten und zu Maraviroc

1. Abel S, Russell D, Ridgway C, Muirhead G. Overview of the drug-drug interaction data for maraviroc. Abstract 76, 7th IWCPHT 2005, Quebec.
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8658171>
3. 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.
4. Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57:619-627.
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15995960>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9034141>
7. De Jesus E, Walmsley S, Cohen C, et al. Fasted lipid changes after administration of maraviroc or efavirenz in combination with zidovudine and lamivudine for 48 weeks to treatment-naive HIV-infected patients. Abstract 929, 15th CROI 2008, Boston.
8. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996;273:1856-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=8791590>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649511>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8674120>
11. Falckenauer 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16205738>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16418398>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17570119>
14. 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.
15. 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-naive patients. Abstract 40LB, 15th CROI 2008, Boston
16. Huang W, Toma J, Franssen 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.
17. Hutter G, Nowak D, Mossner M, et al. Treatment of HIV-1 infection by allogeneic CCR5-Delta32/Delta32 stem cell transplantation: A promising approach. Abstract 719, 15th CROI 2008, Boston
18. Jensen MA, van't Wout AB. Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis. *AIDS Rev* 2003, 5:104-112. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876899>
19. Kindberg E, Mickiene A, Ax C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis* 2008;197:266-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18179389>
20. 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.
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8756719>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17721088>
23. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, et al. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial. Abstract THLB0215, XVI IAC 2006, Toronto.
24. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717260>

25. Peters C, Kawabata T, Syntin P, et al. Assessment of immunotoxic potential of maraviroc in cynomolgus monkeys. Abstract 1100, 45th ICAAC 2005, Washington.
26. Prahallad S. Negative association between the chemokine receptor CCR5-Delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Genes Immun* 2006;7:264-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16541097>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068655>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8751444>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9359702>
30. Steel HM. Special presentation on aplavroc-related hepatotoxicity. 10th EACS 2005, Dublin.
31. Saag M, Iye P, Heera J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive patients infected with R5 HIV 1: Week 48 results of the MERIT study. Abstract WESS104, 4th IAS 2007, Sydney.
32. Tsamis F, Gavrilov 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12692222>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16641282>
34. 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.
35. 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* 2006 Dec 20, <http://amedeo.com/lit.php?id=17182681>

Fusionsinhibitoren

Allgemeines

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 schießt 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 auch unter 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 (Review: Oldfield 2005). 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; es wurde jedoch bereits früh offensichtlich, dass vor allem jene Patienten profitierten, bei denen zusätzlich noch neue antiretrovirale Substanzen eingeführt wurden.

Zwei Phase III-Studien sorgten 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 2 x 90 mg 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 neuen Substanzen wie Tipranavir und Darunavir, aber auch Maraviroc oder Raltegravir. In sämtlichen großen Studien zu diesen neuen 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.

Momentan werden Ansätze erprobt, bei denen T-20 als „Induktion“, d.h. nur in den ersten Wochen zu einer neuen Salvage-Therapie gegeben wird, um die Viruslast rascher zu senken. Kleinere Studien wie INTENSE oder INDEED deuten darauf hin, dass dies Sinn machen könnte (Clotet 2007, Reynes 2007). Um einen solchen Ansatz empfehlen zu können, ist es aber sicher noch zu früh.

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 fortzufahren 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 (Harris 2006), wurde inzwischen 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 wertvoll sein, obgleich durch CCR5-Antagonisten und Integrasehemmer der ohnehin schon recht kleine Markt für T-20 noch kleiner geworden ist. Viele Patienten mit T-20 werden es zukünftig durch die neuen Wirkstoffklassen wie zum Beispiel Integrasehemmer ersetzen (Harris 2008). Ob es ausserhalb des Salvagebereichs

Sinn macht, zum Beispiel um die Potenz einer ART zu verstärken oder gar latente Reservoirs zu leeren, ist derzeit unklar und momentan eher von akademischem Interesse (Lehrman 2005, Molto 2006).

Ein wichtiger Punkt bleibt der Preis von T-20. Aufgrund des aufwendigen Herstellungsprozesses – der Firma zufolge handelt es sich um „eine der kompliziertesten Substanzen“, die man je hergestellt hat – verdoppelt sich der Preis für die ART. Dies wird sich wohl auch nicht ändern, wenn eine verbesserte Galenik kommt – derzeit wird offensichtlich an einer verbesserten Formulierung (wohl keine Pegylierung) von T-20 gearbeitet, die evtl. wöchentliche Gaben erlauben könnte.

Literatur zu Fusionsinhibitoren und zu T-20

- Clotet B, Capetti A, Soto-Ramirez LE, et al. An intensification treatment strategy of adding enfuvirtide (enf) to an oral HAART regimen: the INTENSE study 24 week induction phase analysis. Abstract P7.3/28, 11th EACS 2007, Madrid
- 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>
- Harris M, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). AIDS 2006, 20:719-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=16514302>
- 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.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16099290>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16706613>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15646065>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16160172>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16518959>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16280694>
- Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: A Review of its Use in the Management of HIV Infection. Drugs 2005, 65:1139-60.
- Raffi F, Katlama C, Saag M, Wilkinson M, Chung J, Smiley L, Salgo M. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11229405>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16436725>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16439873>
- Trotter B, Walmesley 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16280695>
- Walmesley 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 588, 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 (Reviews: Pommier 2005, 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 beiden momentan am weitesten entwickelten Integrasehemmer Raltegravir und Elvitegravir, so genannte Strangtransfer-Inhibitoren (STIs), gehemmt.
4. Lückenreparatur: Die Kombination aus viraler DNA und Wirtszell-DNA ist ein intermediäres Produkt mit Lücken, welche durch wirtszelleigene Reparaturenzyme repariert werden. Hierfür ist möglicherweise 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. Damals wurde das Prinzip der Strangtransfer-Inhibition aufgedeckt (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 viele Fragen offen. Zwar scheint die Verträglichkeit über einige Monate gut zu sein, über Langzeittoxizitäten ist jedoch nichts bekannt. Problem könnte die Resistenzentwicklung sein, die genetische Resistenzbarriere ist nicht besonders hoch, eine klassenübergreifende Kreuzresistenz ist wohl wahrscheinlich.

Einzelsubstanzen (nicht zugelassene siehe auch ART-Kapitel 3)

Raltegravir (Isentress[®], MK 0518) ist ein Naphtyridincarboxamid und ein so genannter Strangtransfer-Inhibitor (Hazuda 2000). Raltegravir hat dabei eine breite Wirkung gegen R5- und X4-trope HIV-1-Stämme, sogar HIV-2 wird supprimiert. Unter einer Monotherapie sank die Viruslast nach 10 Tagen um 1,7-2,2 Logstufen

(Markowitz 2006). Die Daten von 005, einer Phase-II-Studie, waren noch beeindruckender (Grinsztejn 2007): 179 Patienten mit langer Vortherapie (im Median 10 Jahre, ca. 30 % waren dem Resistenztest zufolge ohne eine andere aktive Substanz) erhielten verschiedene Dosen Raltegravir oder Placebo. Nach 24 Wochen war die Viruslast in den Raltegravir-Armen um 1,80-1,87 Logstufen gefallen, bei nur 0,35 Logstufen im Placeboarm. Nach 48 Wochen hatten 64 % der Patienten eine Viruslast unterhalb 50 Kopien/ml, verglichen mit 9 % im Placeboarm – für so intensiv vortherapierte Patienten ein außergewöhnliches Ergebnis (Grinsztejn 2007).

Bestätigt wurden diese Daten durch BENCHMRK-1 und -2, zwei große, identisch designte Phase III-Studien, die zur Zulassung von Raltegravir führten. In diesen erhielten insgesamt 699 intensiv vorbehandelten Patienten mit Dreiklassen-Resistenz entweder 2 x 400 mg Raltegravir täglich oder Placebo zu einer optimierten Therapie (Cooper 2007, Steigbigel 2007). Nach 16 Wochen hatten 79 % (versus 43 %) eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreicht. Selbst unter jenen Patienten, in denen nach dem genotypischem Resistenztest zu Beginn keine einzige aktive Substanz mehr vorhanden war, lag die Rate bei beachtlichen 57 % (versus 10 %). Die Verträglichkeit war sehr gut und mit Placebo vergleichbar. Auch nach 48 Wochen blieben die beeindruckenden Effekte bestehen (Cooper 2008, Steigbigel 2008). Mehr noch: bislang sind keine für Raltegravir spezifischen Nebenwirkungen bekannt geworden. Ein anfänglich befürchtetes erhöhtes Tumorrisiko unter liegt nach einer im Juli 2007 veröffentlichten Analyse sämtlicher Studien nicht vor.

Auch an therapienaiven Patienten wurde Raltegravir bereits mit Erfolg getestet. In einer doppelblind randomisierten Phase-II-Studie erhielten 197 zuvor unbehandelte Patienten bei einem Backbone aus Tenofovir+FTC entweder Efavirenz oder verschiedene Dosen Raltegravir (Markowitz 2007). Nach 24 Wochen war die Zahl der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml in allen Armen mindestens genauso hoch wie unter Efavirenz. Die Verträglichkeit von Raltegravir war auch in dieser Studie exzellent, ZNS-Störungen oder Dyslipidämien wurden weniger beobachtet als unter Efavirenz (Markowitz 2007).

Anlass zu Spekulationen gab der Umstand, dass die Viruslast unter Raltegravir in den ersten Wochen deutlich rascher fiel als unter Efavirenz (Murray 2007). Möglicherweise ist auch der Effekt auf die provirale DNA größer, was Raltegravir auch für Eradikations-Ansätze attraktiv macht (Arponen 2008).

Was ist bislang zu Resistenzen bekannt? Es scheint wenigstens zwei 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). Die Resistenzen scheinen bei einer sonst unwirksamen Background-Therapie relativ schnell aufzutreten – in der oben beschriebenen 005-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. Die Resistenzbarriere scheint also nicht sehr hoch zu sein. Wahrscheinlich gibt es außerdem – ähnlich wie bei den NNRTIs – Kreuzresistenzen unter den Integrasehemmern. Was nach in vitro Daten schon befürchtet worden war, scheint sich durch erste klinische Daten zu dem Gilead-Integrasehemmer Elvitegravir zu bestätigen (DeJesus 2007).

Ebenfalls noch limitiert sind die Daten zu Interaktionen. Allerdings ist Raltegravir offensichtlich weder ein Induktor noch ein Inhibitor des Cytochrom 450 Enzymsy-

stems – klinisch relevante Interaktionen mit anderen antiretroviralen Substanzen scheinen eher unwahrscheinlich zu sein (Iwamoto 2007). Bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin sinken allerdings die Spiegel, so dass diese Kombination eher vermieden werden sollte.

Die empfohlene Dosis von Raltegravir beträgt zweimal täglich 1 Tablette zu 400 mg (Flaschen enthalten jeweils 60 Tabletten), unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Schwangere und Kinder liegen bislang keine Daten vor.

Insgesamt ist Raltegravir für viele Patienten mit multiresistenten Viren eine echte Chance, die HIV-Infektion wieder kontrollieren zu können – ein „austherapiert“ gibt es nicht mehr. Allerdings sollte Raltegravir genauso überlegt und immer in Kombination eingesetzt werden wie andere Medikamente – eine Resistenzgefahr besteht auch hier. Auch für Patienten, die der T-20-Injektionen überdrüssig sind, kommt Raltegravir in Frage (Harris 2008). Angesichts der nicht unerheblichen Kosten sollte man sich allerdings an die Indikation halten, die für „vorbehandelte erwachsene Patienten mit nachgewiesener HIV-Replikation trotz antiretroviraler Therapie“ relativ weit gefasst ist. Wie hoch auch immer eine nachgewiesene HIV-Replikation sein mag: für die weitere Zukunft dürfte die Indikation, sofern sich die aktuellen Daten auch nur ansatzweise bestätigen, noch deutlich erweitert werden.

Literatur zu Integrase-Inhibitoren und zu Raltegravir

- 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.
- Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. Results of 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.
- Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. Abstract 788, 15th CROI 2008.
- DeJesus E, Cohen C, Eilon 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.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17434401>
- 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.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10649997>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18077730>
- Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006, 20:489-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=16839248>
- 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; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18227187>
- 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-naïve HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2006, 43:509-515. <http://amedeo.com/lit.php?id=17133211>
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J AIDS* 2007, 46:125-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=17721395>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18090280>
- Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11987143>
- Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4:236-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=15729361>
- Steigbigel R, Kumar R, Eron J, et al. Results of 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 105bLB, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Steigbigel R, Kumar P, Eron J, et al. 48-week results from BENCHMRK-2, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV. Abstract 789, 15th CROI 2008.

3. ART 2008/2009: Hinterm Horizont geht's weiter

Christian Hoffmann

In den letzten Monaten ist viel passiert in der HIV-Medizin. Mit dem Proteaseinhibitor Darunavir, dem ersten Integrasehemmer Raltegravir, dem ersten Korezeptorantagonisten Maraviroc und dem Kombinationspräparat Atripla® wurden innerhalb eines Jahres gleich vier Medikamente neu zugelassen, darunter zwei neue Wirkstoffklassen. Mit Etravirin ist Anfang 2008 noch ein neuer NNRTI dazu gekommen. Eine solche Situation hat es in der HIV-Medizin noch nicht gegeben.

Viele Patienten, bei denen man angesichts multipler Resistenzen schon die Hoffnung aufgegeben hatte, das die Viruslast sich noch überhaupt jemals wieder unter die Nachweisgrenze würde drücken lassen, können nun wieder suffizient behandelt werden. Strategien wie „Mega-HAART“ sind, von Einzelfällen abgesehen, überflüssig geworden. Ein „austherapiert“ gibt es nicht mehr.

Doch trotz dieser enormen Fortschritte besteht weiterhin ein Bedarf an neuen Medikamenten. Dieser Bedarf gilt nicht nur für die wenigen Patienten, bei denen auch die neuen Wirkstoffklassen nicht wirken, sondern grundsätzlich für alle Patienten mit HIV. Eine HIV-Therapie ist nach dem jetzigen Stand noch lebenslang einzunehmen. Lebenslang bedeutet dabei jedoch nicht Monate oder Jahre, sondern Jahrzehnte. Mit einer solchen jahrzehntelangen Therapie sind erhebliche Probleme mit Compliance und Langzeittoxizitäten zu erwarten.

Die Auswahl muss deshalb weiter wachsen. 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.

Es folgt – ohne Gewähr auf Vollständigkeit – eine Übersicht über die Substanzen, die nach dem heutigen Stand (Anfang 2008) das meiste versprechen.

Alte Medikamente in neuem Gewand

Einige der derzeit bereits verfügbaren Substanzen werden weiter entwickelt. Wichtigste Ziele: Pillen reduzieren, Einnahme erleichtern. Mit Invirase 500®, Truvada®, Kivexa® und Atripla® fanden zuletzt diverse 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. Relativ vielversprechend scheint die Substanz **OBP-601** der japanischen Firma On-

colys zu sein, die in vitro weniger toxisch als die Muttersubstanz D4T sein und obendrein ein eigenes Resistenzprofil haben soll (Weber 2008).

Viramune[®] Extended-Release ist eine Verbesserung der herkömmlichen Nevirapin-Formulierung. Sie soll die einmal tägliche Gabe von Nevirapin in einer Tablette ermöglichen. Derzeit führt Boehringer dazu intensiv Studien wie VERVE durch, Daten sind aber noch nicht veröffentlicht worden.

Norvir[®]-Tabletten sind, wie eine erste Studie an gesunden Probanden zeigte, wohl den bisherigen Kapseln bioäquivalent (Cai 2007). Sofern sich dies an größeren Patientenzahlen bestätigt und die Firma am Ball bleibt, könnte die lästige Kühlung von Ritonavir endlich überflüssig werden.

Aluvia[®]-Tabletten bestehen aus einer gegenüber Kaletra[®] halbierten Dosis von 100 mg Lopinavir und 25 mg Ritonavir (Klein 2007). Sie ist vor allem für Kinder gedacht. Die FDA erteilte Abbott im November 2007 die Zulassung, auch von der EMEA kamen bereits positive Signale. In Europa und den USA wird die Tablette wahrscheinlich Kaletra[®] heißen, Aluvia[®] ist der Name in Entwicklungsländern.

Generika-Kombinationen sind gar nicht so schwer herzustellen, wie die Erfahrungen aus Afrika, Indien oder Thailand zeigen. Meist konnte die Bioequivalenz 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 neuen Formulierungen

1. 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.
2. Cai Y, Klein C, Roggatz U, et al. Bioequivalence of pilot tablet formulations of ritonavir to the marketed soft gel capsule at a dose of 100 mg. Abstract 52LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.
3. 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.
4. Klein CE, Chiu YL, Causemaker SK, et al. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 100/25 mg tablet developed for pediatric use: bioequivalence to the LPV/r 200/50 mg tablet at a dose of 400/100 mg and predicted dosing regimens in children Abstract P4.1/01, 11th EACS 2007, Madrid.
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234853>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17962426>
7. Mathias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. Abstract TUE0098, XVI IAC 2006, Toronto.
8. 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 Nukleosidanaloge (NRTIs)

Nach dem Ende von Dextelvucitabine (Reverset) in 2006 gibt es nicht mehr viele NRTIs, die realistische Chancen haben. Keine ist in der Entwicklung zurzeit weiter als in Phase IIb – es scheint schwierig zu sein, NRTIs zu finden, die bei fehlender mitochondrialer Toxizität eine Wirkung gegen resistente Viren haben.

Amdoxovir (DAPD) ist ein Guanosin-Analogon, das in vivo zu dem hochwirksamen DXG umgewandelt wird. DAPD besitzt eine gute Wirksamkeit gegen AZT/3TC-resistente Viren und gegen HBV (Corbett 2001). Nach Veränderungen der Augenlinsen bei Patienten unter DAPD (Thompson 2003) kam Anfang 2004 das vorläufige Ende der Substanz, als die Firma Gilead den Lizenzvertrag mit zwei US-Universitäten zurückzog. So ganz ist DAPD möglicherweise aber noch nicht aus dem Rennen – an den Unis forscht man, inzwischen von der US-Firma RFS Pharma aus Georgia unterstützt, weiter: dort wird DAPD mit AZT kombiniert, um sich die distinkten Resistenzprofile zunutze zu machen. 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 2008). Die entscheidende Frage wird sein, ob man die Toxizitätsprobleme von DAPD in den Griff bekommt.

Apricitabine (AVX-754, früher SPD-754) ist ein heterozyklisches Cytidin-Analogon, das Anfang 2005 von Shire Biochem an die australische Firma Avexa verkauft wurde. In vitro behält Apricitabine, das chemisch 3TC ähnelt, seine Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum von TAMs. Sogar bis zu 5 NRTI-Mutationen können die Effektivität nicht wesentlich beeinträchtigen (Bethell 2005, Gu 2006), allerdings sinkt die Empfindlichkeit bei Viren mit der K65R (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 Apricitabine noch 0,7-0,9 Logstufen (Cahn 2008). Apricitabine wurde bislang gut vertragen (Holdich 2006). Was ist mit Langzeittoxizitäten? In Affen zeigten sich nach 52 Wochen geringe Hautprobleme, meist eine Hyperpigmentation. Apricitabine 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 Apricitabine, die Kombination mit anderen Cytidin-Analoga ist daher problematisch. Die Firma Avexa plant derzeit Phase-IIb-Studien. Man hat sich das ehrgeizige Ziel gesetzt, mit Apricitabine bis zum Jahr 2009 auf den Markt zu kommen.

Dioxolanthymidin (DOT) ist ein neues Thymidin-Analogon – in dieser Untergruppe eine der wenigen neuen Substanzen. In präklinischen Versuchen sah Dioxolane relativ gut aus (Chung 2005, Liang 2006) – nun müssen klinische Studien zeigen, was mit DOT möglich ist. Phase-I-Studien sind angeblich im Gange.

Elvucitabine (oder ACH-126,443) ist ein Cytidinanalogon von Achillion Pharmaceuticals. Es ist ein Enantiomer von Dixelvucitabine (Reverset) mit dem chemischen Namen beta-L-D4FC und besitzt ebenfalls eine Wirksamkeit gegen HIV und HBV. In vitro ist es wirksam gegen zahlreiche NRTI-Resistenzen, es werden Viren mit ganz eigenen Resistenzen wie M184I oder D237E selektiert (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 möglicherweise auch

die Bindungsaffinität zur Reversen Transkriptase resistenter Viren (Murakami 2004). Geht die bessere Verträglichkeit auf Kosten der Wirkung? Im Moment laufen Phase II-Studien mit niedrigen Dosen (10 mg) an Patienten ohne und mit der M184V-Mutation. Laut einer Presseerklärung im Februar 2008 von Achillion soll es nicht schlecht aussehen, aber bislang sind keine Daten publiziert.

Fosalvudine 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 an 43 therapienaiven HIV-Patienten wurde Fosalvudine gut vertragen, nach zwei Wochen Monotherapie mit 5-40 mg sank die Viruslast um bis zu 1,00 Logstufen (Cahn 2007). Studien zu vorbehandelten Patienten sind in Russland und Argentinien im Gange.

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-9148 und seine Prodrug **GS-9131** sind neue Nukleotidanaloga von Gilead, die als Weiterentwicklungen von Tenofovir zumindest in Tiermodellen weniger nephrotoxisch sind (Cihlar 2008). Klinische Untersuchungen liegen noch nicht vor.

KP-1461 von Koronis Pharmaceuticals, einer kleinen US-Firma aus Seattle, ist eine orale Vorstufe von KP-1212, einem NRTI, der offenbar bei zahlreichen NRTI-Resistenzen effektiv bleibt. Der Wirkmechanismus dieses Cytidinanalogons unterscheidet sich von klassischen NRTIs, die einen Kettenabbruch induzieren (Harris 2005). Offensichtlich wird durch die flexible Bindung die virale Mutationsrate erhöht - was natürlich sofort zwei Fragen aufwirft: Wie sieht es mit der Mutagenität im Menschen aus? Könnte „aus Versehen“ ein neues HIV-Supervirus entstehen? Andererseits scheint der Wirkmechanismus so hocheffektiv zu sein, dass von einer vollständigen Eradikation von HIV in Zellkulturen die Rede ist. Zudem gibt es keine Kreuzresistenzen zu anderen NRTIs und wohl auch keine mitochondriale Toxizität. In Phase Ia-Studien wurde KP-1461 von gesunden Probanden gut vertragen. Aktuell läuft in den USA eine multizentrische Phase II-Studie, mit ersten Ergebnissen ist im zweiten Quartal 2008 zu rechnen.

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 im Median um 0,7 Logstufen. Da Phosphazid eine Prodrug von AZT ist, ist ein zusätzlicher Aktivierungsschritt notwendig. 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 vermutete bessere Verträglichkeit ist bislang nicht erwiesen.

Racivir ist ein Cytidin-Analogon der Firma Pharmasset. Die Substanz ist eine Mischung aus FTC und seinem Enantiomer. Für beide Enantiomere existieren mög-

licherweise unterschiedliche Resistenzpfade, wodurch theoretisch die Resistenzbildung erschwert sein könnte (Hurwitz 2005). Kombiniert mit D4T und Efavirenz zeigte sich ein guter antiviraler Effekt nach zwei Wochen (Herzmann 2005). Eine doppelblind randomisierte Studie an 42 Patienten mit der M184V-Mutation zeigte nach 28 Tagen noch eine Wirkung von 0,4 Logstufen (Cahn 2007).

Stampidin ist ein Nukleosidanalogon, 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 wurden wieder verworfen:

- Adefovir dipivoxil von Gilead, kaum Wirkung gegen HIV, Nephrotoxizität
- FddA (Lodenosin[®]) von Bioscience, 1999, Leber/Nierenschäden
- dOTC von Biochem Pharma, Toxizität in Affen
- Lobucavir von BMS, Kanzerogenität
- GS 7340 von Gilead, wohl wegen unbefriedigender klinischer Daten
- SPD-756 (BCH-13520) und SPD-761
- 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
- Dixelvucitabine (Reverset) von Incyte, 2006, Pankreatitiden, inzwischen überlegt die Firma Pharmasset, ob es vielleicht doch weitergehen soll

Literatur zu neuen NRTIs

1. Bethell RC, Lie YS, Parkin NT. In vitro activity of SPD754, a new deoxycytidine nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), against 215 HIV-1 isolates resistant to other NRTIs. *Antivir Chem Chemother* 2005, 16:295-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=16245645>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11327445>
3. Cahn P, Altclas J, Martins M, et al. 24-Week data from study AVX-201: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging phase IIb study of apricitabine in treatment-experienced patients with M184V and NRTI resistance. Abstract 793, 15th CROI 2008, Boston.
4. Cahn P, Cassetti I, Wood R, et al. Efficacy and tolerability of 10-day monotherapy with apricitabine in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *AIDS* 2006, 20:1261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16816554>
5. Cahn P, Schürmann D, Reuss F, et al. A phase-II study of 14 days monotherapy with the nucleoside-analogue Fosalvudine Tidoxil in treatment-naïve HIV-1 infected adults. WEPEB114LB, 4th IAS 2007, Sydney.
6. 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.
7. 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.
8. Chihlar 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18056282>
9. 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.
10. Corbett AH, Rublein JC. DAPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:348-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11575703>
11. D'Cruz OJ, Uckun FM. Stampidine is a potential nonpermeicidal broad-spectrum anti-HIV microbicide. *Fertil Steril* 2004, 1:831-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=15019817>
12. Dunkle LM, Gathe K, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. *Antiviral Therapy* 2003, 8:S5.
13. 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.

14. Frankel F, Xu H, Coates J, Wainberg M. In vitro investigation of the resistance profile of apricitabine. Abstract 581, 14th CROI 2007, LA.
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839658>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16436719>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15890415>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15889356>
19. Holdich T, Shiveley L, Sawyer J. Pharmacokinetics of single oral doses of apricitabine, a novel deoxycytidine analogue reverse transcriptase inhibitor, in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2006, 26:279-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=17163261>
20. Hurwitz SJ, Otto MJ, Schinazi RF, 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.
22. Liang Y, Narayanasamy J, Schinazi RF, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16314108>
23. Locas C, Ching S, Dammert S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/Abstract/Abstract527.htm>
24. 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>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15626203>
26. Murphy R, Zala C, Ochoa C, et al. Pharmacokinetics and potent anti-HIV-1 activity of amdoxovir plus zidovudine in a randomized double-blind placebo-controlled study. Abstract 794, 15th CROI 2008, Boston.
27. Sitydkova 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.
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15302139>
29. 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>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12384373>
31. Uckun FM, Venkatachalam TK, Qazi S. Potency of stampidine against multi-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistant human immunodeficiency viruses. *Arzneimittelforschung* 2006, 56:193-203. <http://amedeo.com/lit.php?id=16570827>

Neue NNRTIs

Mit Etravirin hat es im Jahr 2008 nach rund 10 Jahren endlich wieder ein NNRTI auf den Markt geschafft. Beflügelt durch diesen Erfolg, scheint sich die Pharmaindustrie aktuell wieder mehr mit NNRTIs zu beschäftigen. Eine Vielzahl neuer Substanzen ist in klinischen Testphasen. Wichtigstes Problem bleibt der Wirknachweis in Phase II/III-Studien. Das richtige Design ist die Hürde: Da der alleinige Ersatz eines NNRTIs in einem versagenden Regime ethisch nicht vertretbar ist, muss immer auch die übrige ART optimiert werden – mit oft so effektiven Optionen, dass die Wirkung des NNRTIs kaum noch erkennbar ist. Letztes Beispiel war Capravirin, das nach einer desaströsen Phase-II-Studie (Pesano 2005) eingestampft wurde.

Rilpivirin (TMC 278) ist aktuell der am weitesten entwickelte NNRTI. Die Substanz tauchte erstmals im Februar 2005 auf und ist wie Etravirin ein DAPY-NNRTI (Janssen 2005). Rilpivirin wirkt gegen die meisten NNRTI-resistenten Viren. In drei Placebo-kontrollierten Dosisfindungs-Studien (bis 150 mg über 14 Tage) wurde die Substanz gut toleriert (de Bethune 2005). Eine Phase IIa-Studie an therapie-naïven 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). Wesentlicher Vorteil von Rilpivirin ist die lange Halbwertszeit von 40 Stunden. Kombiniert mit Lopinavir, steigen die Spiegel deutlich (Hoetelmans 2005), es werden Dosisanpassungen notwendig werden.

In einer randomisierten Phase IIb-Studie erhielten 368 therapie-naive Patienten 2 NRTIs plus jeweils verschiedene Dosen (25, 75, 150 mg) oder Efavirenz (Pozniak 2007). Verblindet waren nur die Rilpivirin-Dosen, nicht jedoch, ob Rilpivirin oder Efavirenz gegeben wurde, die NRTIs wurden zudem vom behandelnden Arzt ausgewählt. Die Wirkung war mit Efavirenz nach 48 Wochen vergleichbar, bei allerdings deutlich weniger ZNS-Nebenwirkungen und Lipiderhöhungen. Mit der 75 mg-Dosis soll es in Phase III-Studien weiter gehen.

BIRL355 BS ist ein Zweitgenerations-NNRTI von Boehringer. Er scheint ebenfalls eine breite Wirkung gegen resistente Viren zu haben (Coulombe 2005). Allerdings ist diese bei den Mutationen Y188L und Y181C/G190A begrenzt (Wardrop 2005). Pharmakokinetische Studien zeigten, dass wohl eine Boosterung mit Ritonavir nötig sein wird (Huang 2006). Eine Phase II-Studie war für 2007 in Deutschland geplant, ist aber zunächst verschoben worden - Weiterentwicklung fraglich.

Calanolide A wird seit 1997 von Sarawak MediChem Pharmaceuticals entwickelt. Dieser NNRTI mit „natürlicher Herkunft“ – er wurde aus Pflanzen des malayischen Regenwalds extrahiert - scheint bei Y181C- und K103N-Mutationen wirksam zu sein (Quan 1999). Die Verträglichkeit ist gut (Creagh 2001), bei HIV-Infizierten sank die Viruslast nach 14 Tagen um 0,8 Logstufen (Sherer 2000). Phase II/III-Studien waren laut Firma 2005 geplant – seither hat man nichts mehr gehört. Die Zweifel wachsen, dass es weiter geht.

GW5634 ist ein Benzophenon-NNRTI, der aus seinen Vorgängern GW8248 und GW8635 hervorgegangen ist, die beide schlecht oral bioverfügbar waren. GW5634 ist die Prodrug von GW8248, das im Labor gut wirksam gegen NNRTI-resistente Viren war (Freeman 2003, Romines 2003, Hazen 2003). Allerdings wurde mit Detektion erster Resistenzmutationen (V106I, P236L, E138K) deutlich, dass auch GW5634 nicht unverwundbar ist. In 2005 wurden erste in vivo Daten vorgestellt (Becker 2005). Bei 46 HIV-Patienten mit NNRTI-Mutationen sank die Viruslast nach 7 Tagen um 1,2-1,6 Logstufen. Zuletzt schien GSK allerdings das Interesse verloren zu haben - Weiterentwicklung ebenfalls fraglich.

IDX-899 ist ein neuer NNRTI von Idenix Pharma. Es besteht nach ersten in vitro-Daten ein eigenes Resistenzprofil, das wohl keine Überlappung mit Efavirenz zeigt (Richman 2008). Von gesunden Probanden wurde es in verschiedenen Dosen über bis zu 7 Tage gut vertragen, Studien an HIV-Patienten laufen (Mayers 2008).

RDEA427, **RDEA640** und **RDEA806** sind neue NNRTIs von Ardea Bioscience. In vitro sehen sie wie alle neuen NNRTIs sehr gut aus bei Resistenzen. Die meisten Daten wurden zu RDEA806 veröffentlicht: Die Resistenzbarriere soll hoch, das Interaktionspotential gering sein (Hamatake 2007). Dosen von bis zu 1000 mg wurden von gesunden Probanden über 14 Tage problemlos toleriert (Yeh 2007). Erste Monotherapie-Studien an HIV-Patienten laufen (Raney 2008, Hamatake 2008).

UK 453,061 ist ein neuer NNRTI von Pfizer mit guter Wirkung gegen klassische NNRTI-Resistenzen (Mori 2008). Gesunde Probanden vertrugen die Substanz über 28 Tage gut (Langdon 2008). In einer Studie an HIV-Patienten wurde mit Dosierungen von 10-750 mg nach 7 Tagen Monotherapie ein vielversprechender Viruslastabfall von bis zu 2,0 Logstufen beobachtet (Fätkenheuer 2007).

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

- Ateviridine – Upjohn konzentrierte sich auf Delavirdin (ob das klug war?)
- 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)
- GW420867X, GSK, klassisches Me-too-Präparat
- GW8248, GSK, zu schlechte Bioverfügbarkeit
- HBY-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

1. Becker S, Lalezari J, Walworth C, et al. Antiviral activity and safety of GW695634, a novel next generation NNRTI, in NNRTI-resistant HIV-1 infected patients. Abstract WePee.2C03, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro, Brazil.
2. Coulombe R, Fink D, Landry S, et al. Crystallographic study with BILR 355 BS, a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with a broad anti HIV-1 profile. Abstract WePp0105, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
3. Creagh T, Ruckle JL, Tolbert DT, et al. Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-calanolide A, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, HIV-negative human subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1379-86. Originalartikel: <http://aac.asm.org/cgi/content/full/45/5/1379?view=full&pmid=11302799>
4. de Béthune M-P, Andries K, Azijn H, et al. TMC278, a new potent NNRTI, with an increased barrier to resistance and good pharmacokinetic profile. Abstract 556, 12th CROI 2005, Boston.
5. Fätkenheuer G, Staszewski S, Plettenberg A, et al. Short-term monotherapy with UK-453,061, a novel NNRTI, reduces viral load in HIV infected patients. Abstract WESS202, 4th IAS 2007, Sydney.
6. Freeman G, Romines K, Chanet J, et al. Novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with unique drug resistance profiles. Abstract 538, 2nd IAS 2003, Paris. *Antiviral Therapy* 8: S328.
7. Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in ART-naïve patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston.
8. Hamatake R, Xu W, Raney A, et al. An IQ Assessment of RDEA806, a potent NNRTI with an excellent activity profile in the presence of human serum proteins. Abstract 731, 15th CROI 2008, Boston.
9. 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.
10. Hazen RJ, Harvey R, Ferris R, et al. Characterization of the anti-HIV-1 activity of GW8248 in combination with other anti-retroviral drugs and in vitro selection for resistance. Abstract 445, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
11. Hoetelmans R, van Heeswijk R, Kestens D, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), and lopinavir/ritonavir (LPV/r) in healthy volunteers. Abstract PE4.3/1, 10th EACS 2005, Dublin.
12. Huang F, Drda K, Scherer J, et al. Pharmacokinetics of BILR355 after multiple ascending doses co-administered with ritonavir in healthy volunteers. Abstract 58B, 7th IWCPHT 2006, Lisbon, Portugal.
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15771434>
14. Langdon G, Davis J, Layton G, et al. Pharmacokinetic interaction of the next generation NNRTI UK-453,061 with other antiretrovirals and assessment of safety and tolerability in healthy male subjects. Abstract 763, 15th CROI 2008, Boston.
15. Mayers D, Hard M, Dampousse D, et al. Dose-escalation safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel HIV-1 NNRTI [IDX899] in healthy subjects. Abstract 764, 15th CROI 2008, Boston.
16. Mori J, Corbau R, Lewis D, et al. Characterization of a NNRTI, UK-453,061 in vitro. Abstract 728, 15th CROI 2008, Boston.
17. Pozniak A, Morales-Ramirez J, Mohapi L, et al. 48-week primary analysis of trial TMC278-C204: TMC 278 demonstrates potent and sustained efficacy in ART naïve patients. Abstract LB144 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.
18. Quan Y, Motakis D, Buckheit R Jr, et al. Sensitivity and resistance to (+)-calanolide A of wild-type and mutated forms of HIV-1 reverse transcriptase. *Antiviral Therapy* 1999, 4:203-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723499>
19. Raney A, Hamatake R, Xu W, et al. RDEA427 and RDEA640 are novel NNRTI with potent anti-HIV activity against NNRTI-resistant viruses. Abstract 730, 15th CROI 2008, Boston.
20. Richman D, Jakubik J, Chapron C, et al. Genotypic resistance and phenotypic cross-resistance profile in vitro for a novel NNRTI: IDX899. Abstract 729, 15th CROI 2008, Boston.
21. Romines K, St Clair M, Hazen R, et al. Antiviral characterization of GW8248, a novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 535, 2nd IAS 2003, Paris.
22. Sherer R, Dutta B, Anderson R, et al. A phase 1B study of (+)-calanolide A in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naïve patients. Abstract 508, 7th CROI 2000, San Francisco.
23. Wardrop E, Tremblay S, L. Bourgon L, et al. In vitro selection of resistance and characterization of HIV subtype sensitivity to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor BILR 355 BS. Abstract 1091, 45th ICAAC, Washington.
24. Yeh L, Ramael S, Comhaire S, et al. Safety and pharmacokinetics of ascending single oral doses of RDEA806, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy volunteers. Abstract 1609, 47th ICAAC 2007, Chicago.

Neue Proteasehemmer

Auch bei den PIs blieben zuletzt viele auf der Strecke. Jüngstes Beispiel war Ende 2006 Brecanavir, das an schlechten PK-Daten scheiterte. Nach der Zulassung von Darunavir ist wohl mittelfristig nicht viel zu erwarten. Die Anforderungen sind angesichts der großen Konkurrenz immens geworden. Me-Too-PIs werden nicht gebraucht. Offensichtlich verlieren viele Firmen Interesse, an PIs weiter zu forschen.

PL-100 (MK8122) ist ein PI der kanadischen Firma Ambrilia Biopharma, die inzwischen mit Merck kooperiert. Die Substanz wird als Prodrug PPL-100 gegeben und dann zur aktiven Substanz PL-100 metabolisiert, welche bei einer hohen genetischen Barriere gegen PI-multiresistente Viren wirken soll (Dandache 2007). Die an gesunden Probanden gewonnenen PK-Daten sehen bislang gut aus, auch die lange Halbwertszeit von 30-37 Stunden macht die Substanz interessant. Möglicherweise eignet sich PL-100 sogar als Boosterung für andere PIs (Wu 2006).

AG-001859 ist ein Allophenylnorstatin-haltiger PI von Pfizer, der sich in Phase I-Studien befindet. In vitro wirkt die Substanz bei zahlreichen primären und sekundären PI-Mutationen (Hammond 2004). Insider munkeln, die Entwicklung wäre gestoppt worden, eine offizielle Stellungnahme von Pfizer war jedoch nicht zu finden.

SM-309515 von Sumitomo Pharmaceuticals soll sich in Phase I-Studien befinden. Vorläufersubstanzen war die kurze Halbwertszeit zum Verhängnis geworden (Mimoto 2003). Die Wirksamkeit blieb gegen Mutationen wie S37N, I47V, R57K und I84V erhalten. Umgekehrt blieb trotz Resistenzen gegenüber SM-309515 eine Empfindlichkeit gegenüber allen anderen PIs bestehen. Am Menschen wird nun angeblich mit einer Ritonavir-Boosterung getestet.

SPI-256 und **SPI-452** ist zwei PI von Sequoia Pharmaceuticals. Die Wirksamkeit in vitro gegen PI-resistente Virusisolate ist gut (Gulnik 2006). Klinische Studien sollen laut Homepage der Firma in 2007 begonnen worden sein.

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

- 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)
- RO033-4649 – von Roche, Saquinavir wohl zu ähnlich
- SC-52151 und SC-55389A – schlechte Bioverfügbarkeit
- TMC-126 – Tibotec konzentriert sich auf TMC-114 (Darunavir)

Literatur zu neuen PIs

1. Dandache S, Sevigny G, Yelle J, et al. In vitro antiviral activity and cross-resistance profile of PL-100, a novel protease inhibitor of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4036-43. <http://amedeo.com/iiit.php?id=17638694>
2. 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.

3. 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
4. Mimoto T, Nojima S, Terashima K, et al. SM-309515: a novel and promising HIV protease inhibitor with favourable pharmacokinetics and resistance profiles. Abstract 873, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
5. 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:

1. Die Bindung von HIV über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor („Attachment“ – Ansatzpunkt der Attachment-Inhibitoren)
2. Die Bindung an Korezeptoren (Angriff der Korezeptor-Antagonisten) durch Konformationsänderungen und schließlich
3. 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“.

TNX-355 (früher 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 TNX-355 nicht die Bindung von gp120 an CD4 zu verhindern, sondern eher die konformationelle Änderung und damit die Bindung von gp120 an CCR5 und CXCR4. TNX-355 kann nur intravenös verabreicht werden. Nach ersten Studien (Jacobsen 2004, 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 TNX-355 (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.

Nach diesen Daten ist TNX-355 sicherlich eine der spannenderen neuen Substanzen in der HIV-Medizin. Es scheint eine inverse Korrelation zwischen der Sensitivität für TNX-355 und löslichem CD4 geben, möglicherweise sind TNX-355-resistente Viren für lösliches CD4, das alleine nicht wirkt (siehe oben), überempfindlich (Duensing 2006). Eine Frage wird allerdings sein, 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 TNX-355 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 TNX-355 die HIV-Bindungsstelle besetzt. Hoffen wir, dass dem so ist.

Ursprünglich von der Firma Tanox Biosystem (Houston, Texas) entwickelt, war nach der Übernahme von Tanox durch die amerikanische Biotechnologie-Firma Genentech zunächst unklar, wie es mit TNX-355 weiter gehen sollte. Genentech hatte offensichtlich kein großes Interesse, so dass Mitte 2007 die Rechte für TNX-355 an TaiMed Biologics, eine taiwanische Firma, verkauft wurden – diese plant angeblich für das 4. Quartal 2007 Phase IIB-Studien in Europa und den USA. Dass es mit der Substanz weiter gehen könnte, mag man an dem Umstand erkennen, dass sich David Ho, Direktor des Aaron Diamond Instituts und übrigens taiwanischer Abstammung, persönlich der Sache angenommen hat.

BMS-488043 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 (Ho 2006). BMS-488043 bindet also *nicht* wie TNX-355 an den CD4-Rezeptor. Anfang 2004 wurden die ersten Ergebnisse bei HIV-infizierten Patienten publiziert (Hanna 2004). Unter 800 mg und 1800 mg jeweils zweimal täglich sank die Viruslast nach 7 Tagen Monotherapie im Mittel um 0,72 bzw. 0,96 Logstufen. Immerhin erreichten 15/24 Patienten mehr als eine Logstufe. Die Substanz wurde in dieser Studie gut vertragen. Allerdings ist die Pillenlast bislang noch hoch – die Galenik wird verbessert werden müssen. Außerdem könnten rasch Resistenzen auftreten – die Bindungsstelle von gp120 ist schließlich eine der variabelsten Stellen überhaupt. Möglicherweise könnte diese Art Attachment-Inhibitor eine Rolle in der Entwicklung von Mikrobiziden spielen (Kadow 2006). Die Entwicklung von BMS 488043 wurde in 2004 gestoppt, allerdings soll es mit ähnlichen Substanzen laut Firmenangaben weiter gehen.

Literatur zu Attachment-Inhibitoren

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2395859>
- 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.
- Ho HT, Fan L, Nowicka-Sans B, et al. Envelope conformational changes induced by human immunodeficiency virus type 1 attachment inhibitors prevent CD4 binding and downstream entry events. J Virol 2006;80:4017-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=16571818>

5. 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.
6. Kadow J, Wang HG, Lin PF. Small-molecule HIV-1 gp120 inhibitors to prevent HIV-1 entry: an emerging opportunity for drug development. *Curr Opin Investig Drugs* 2006, 7:721-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16955683>
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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14722894>
8. 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
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2297203>

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. Im Folgenden werden die weiteren Substanzen dieser Wirkstoffklasse besprochen, zu denen bereits Tests am Menschen veröffentlicht wurden.

Neue CCR5-Antagonisten

Vicriviroc (SCH-D oder 417690) ist ein oral bioverfügbarer CCR5-Antagonist von Schering-Plough und nach Maraviroc die am weitesten entwickelte Substanz unter den Korezeptorantagonisten. Die Bindungsaffinität an den CCR5-Korezeptor ist größer als bei der Vorläufersubstanz SCH-C (Stritzki 2005). Vicriviroc befindet sich derzeit in Phase III-Studien. In Phase I zeigte sich unter 50 mg/Tag ein durchschnittlicher Abfall der Viruslast von immerhin 1,62 Logstufen (Schürmann 2004). Die Substanz wurde gut vertragen, Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerungen) wie unter SCH-C wurden nicht beobachtet (Sansone 2005).

Die Daten einer Phase-II-Studie an therapie-naiven Patienten ließen vorübergehend Zweifel an der Langzeitwirksamkeit aufkommen (Greaves 2006). Diese Studie, in der Vicriviroc in verschiedenen Dosen gegen Efavirenz verglichen worden war (alle 91 Patienten hatten AZT und 3TC zusätzlich bekommen), musste nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 32 Wochen vorzeitig beendet werden, weil Vicriviroc-Patienten deutlich häufiger ein Therapieversagen hatten (> 50 Kopien/ml bei 57 % unter 25 mg, 45 % unter 50 mg, 22 % unter 75 mg) als Efavirenz-Patienten (8 %). Die Beobachtung, dass die Versagerrate in der höchsten Dosis relativ niedrig war, ließ ein Dosisproblem vermuten. Die ACTG 5211-Studie an therapieerfahrenen Patienten bestätigte dies (Gulick 2007). Nach 24 Wochen war unter 5, 10 und 15 mg Vicriviroc – hier jeweils geboostert mit jeweils 100 mg Ritonavir – gegenüber Placebo eine deutliche Viruslastsenkung von deutlich mehr als einer Logstufe zu beobachten. Klar scheint nach diesen Daten zu sein, dass Vicriviroc durch Ritonavir geboostert werden muss, da sich nur so adäquate Vicriviroc-Spiegel erreichen lassen. In VICTOR-E1 wurden intensiv vorbehandelte 116 Patienten mit einmal täglich 20 bzw. 30 mg Vicriviroc oder Placebo behandelt, die optimierte Begleittherapie enthielt ebenfalls einen geboosterten PI. Nach 48 Wochen hatten 53 % bzw. 56 % der Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 14 % unter Placebo (Zingman 2008).

Wie bei Maraviroc ist die Verträglichkeit auch von Vicriviroc sehr gut und mit der von Placebo vergleichbar. Anfängliche Befürchtungen, Vicriviroc könnte die Entstehung maligner Lymphome begünstigen (in ACTG 5211 hatten 4 Fälle unter 118

Patienten) haben sich ebenso wenig bestätigt wie eine mögliche Lebertoxizität oder ein ungünstiger Einfluss auf eine HCV-Koinfektion (Fätkenheuer 2008).

Resistenzen entstehen wie bei Maraviroc wahrscheinlich durch Veränderungen in der V3 Schleife des Hüllproteins - ein Tropismusshift zu X4-Viren ist nicht zwingend. Ob die Resistenzen möglicherweise Kreuzresistenzen verursachen, wird noch kontrovers diskutiert (Westby 2006, Tsibris 2008, Ogert 2008). Daten aus Studien am Menschen gibt es freilich noch nicht.

SCH532706 ist ein neuer CCR5-Antagonist von Schering, bei dem auf den ersten Blick keine entscheidenden Vorteile gegenüber Vicriviroc erkennbar sind. Bei 12 Patienten sank die Viruslast unter 60 mg SCH532706 (geboostert mit 100 mg Ritonavir) um bis zu 1,62 Logstufen nach 15 Tagen (Pett 2008). Eine Einmalgabe scheint möglich zu sein

TAK-652 ist ein CCR5-Antagonist der japanischen Firma Takeda. Er hat eine gute orale Bioverfügbarkeit (Baba 2005). In vitro zeigen sich vor allem mit T-20 synergistische Effekte (Tremblay 2005). Labordaten zeigen außerdem, dass für eine komplette Resistenz gegenüber TAK-652 mehrere Mutationen in der V3-Region (und im *env* Gen) gleichzeitig vorhanden sein müssen. Der Tropismus scheint sich durch die Resistenzen nicht zu verändern (Baba 2007).

INCB9471 ist ein ebenfalls oral verfügbarer CCR5-Antagonist der Firma Incyte. Im Sommer 2007 wurden die ersten Daten einer kleinen Studie an 21 HIV-Patienten vorgestellt, die 14 Tage lang Verum oder Placebo erhalten hatten (Cohen 2007). Angesichts der langen Halbwertszeit von INCB9471 von 60 Stunden wurde der Nadir des Viruslastabfalls von 1,82 Logstufen erst nach 16 Tagen erreicht. Die Virussuppression blieb bis zum Tag 20 erhalten, 6 Tage nach Beendigung der Therapie. Bei den wenigen Patienten, die nicht mindestens 1,5 Logstufen erreichten, waren dualtrope Viren nachweisbar, die wahrscheinlich aus prätherapeutischen Reservoirs stammten (Erickson-Viitanen 2008).

PF-232798 ist ein oral verfügbarer CCR5-Antagonist von Pfizer 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. Gesunde Probanden vertrugen die Substanz gut (Dorr 2008).

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, und mit diesen scheint sogar eine synergistische Wirkung zu bestehen (Murga 2006). Pro-140 muss infundiert werden. Die normale Funktion von CCR5-Rezeptoren soll nicht gestört werden, zumindest nicht in den Dosierungen, 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. Trotz guter Verträglichkeit entschloss sich die Firma daher, die Probanden länger als geplant zu beobachten (Olson 2006). Im Sommer 2007 wurde eine Studie an 39 HIV-Patienten mit intravenösen Einmaldosen zwischen 0,5 und 5,0 mg/kg veröffentlicht. In der höchsten Dosis sank die Viruslast um 1,83 Logstufen bei einem Nadir um den 10. Tag herum - die Firma plant nun, mit einer subkutanen Gabe weiter zu machen, bei der nur alle 7 oder eventuell nur alle 14 Tage eine subkutane Injektion erforderlich ist (Saag 2007).

HGS004 (oder **CCR5mAb004**) der Firma Human Genome Sciences ist ebenfalls 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-naive Patienten einmalige Infusionen zwischen 0,4 und 40 mg/kg CCR5mAb004 oder Plazebo (Lalezari 2006). Mehr als die Hälfte der Patienten in den höheren Dosisarmen zeigte nach 14 Tagen mindestens einen Abfall von einer Logstufe. Da es seit September 2006 nichts Neues mehr gab zu dieser Substanz, ist zu vermuten, dass sich die Firma inzwischen **HGS101** zugewandt hat, einem Antikörper, der nach *in vitro* Daten noch deutlich effektiver sein soll.

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 2008). 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 ein Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist, der als Antiemetikum bei bestimmten hochemetogenen Chemotherapien zugelassen ist. Offensichtlich hat die Substanz durch die Herunterregulierung von CCR5-Rezeptoren einen Effekt auf R5-trope Viren. Erste Laboraten zeigten relativ eindrucksvolle, dosisabhängige Effekte auf die HIV-Replikation (Wang 2007, Manak 2008). Angeblich sind erste Studien bei HIV-Patienten im Gange.

Neue CXCR4-Antagonisten

Bei den meisten Patienten sind in den frühen Infektionsstadien R5-Viren zu finden; die virulenteren X4-Viren, die wahrscheinlich auch ein breiteres Spektrum von Zellen infizieren können, 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 ein attraktives Ziel, 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 viel weniger fortgeschritten als die der CCR5-Antagonisten (Review: Khan 2007). 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). Hier sind sicher noch Jahre Grundlagenforschung notwendig, bis man sich an größere klinische Studien wagt.

AMD 11070 ist ein CXCR4-Antagonist von AnorMED. Gesunde Probanden vertrugen AMD 070 gut, entwickelten allerdings zum großen Teil eine Leukozytose (Stone 2004), weswegen AMD 070 in Hämatologen-Kreisen schon als Leukozyten-Wachstumsfaktor diskutiert wird. In zwei Pilotstudien (Moyle 2007, Saag 2007), wurde die Wirksamkeit bei HIV-infizierten Patienten mit dualtrophen Viren bewiesen. Nach 10 Tagen Monotherapie sank die Viruslast bei 4/9 bzw. 3/6 Patienten um mindestens eine Logstufe. Allerdings wurde die Entwicklung unlängst 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 zumindest der Wirksamkeitsnachweis erbracht.

KRH-3955 und **KRH-3140** sind zwei neue CXCR4-Antagonisten, die sich zumindest im Mausmodell als wirksam erwiesen haben (Tanaka 2006). 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17116673>
- Baba M, Takashima K, Miyake H, et al. TAK-652 inhibits CCR5-mediated human immunodeficiency virus type 1 infection in vitro and has favorable pharmacokinetics in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:4584-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=16251299>
- Cohen C, DeJesus E, Mills A, et al. Potent antiretroviral activity of the once-daily CCR5 antagonist INCB009471 over 14 days of monotherapy. *Abstract TUAB106*, 4th IAS 2007, Sydney.
- Dorr P, Westby M, McFadyen L, et al. PF-232798, a Second Generation Oral CCR5 Antagonist. *Abstract 737*, 15th CROI 2008, Boston.
- Erickson-Viitanen S, Abrenski K, Solomon K, et al. Co-receptor tropism, env genotype, and in vitro susceptibility to CCR5 antagonists during a 14-day monotherapy study with INCB9471. *Abstract 862*, 15th CROI 2008, Boston.
- Fatkenheuer G, Hoffmann C, Slim J, et al. The effect of vicriviroc upon HCV viral load in HIV/HCV-co-infected patients receiving a ritonavir-containing protease inhibitor regimen. *Abstract 1068*, 15th CROI 2008, Boston.
- Ferain O, Schols D, Bernard J, et al. ESN-196, a novel, small-molecule CCR5 agonist inhibits R5 HIV infection. *Abstract 738*, 15th CROI 2008, Boston.
- 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.
- 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.
- Greaves W, Landovitz R, Fatkenheuer G, et al. Late virologic breakthrough in treatment naive patients on a regimen of combivir + vicriviroc. *Abstract 161LB*, 13th CROI 2006, Denver.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17570119>
- Hoffmann C. The epidemiology of HIV coreceptor tropism. *Eur J Med Res* 2007;12:385-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=17933718>
- Khan A, Greenman J, Archibald SJ. Small molecule CXCR4 chemokine receptor antagonists: developing drug candidates. *Curr Med Chem* 2007;14:2257-77.
- Lalezari J, Lederman M, Yadavalli G, et al. A phase 1, dose-escalation, placebo-controlled study of a fully human monoclonal antibody (CCR5mAb004) against CCR5 in patients with CCR5 tropic HIV-1 infection. *Abstract H-1668*, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Manak M, Moshkoff D, Nguyen L, et al. Anti-HIV activity of aprepitant and synergistic interactions with other antiretrovirals. *Abstract 750*, 15th CROI 2008, Boston.
- Moncunill G, Armand-Ugon M, Clotet I, et al. Anti-HIV Activity and Resistance Profile of the CXCR4 Antagonist POL3026. *Mol Pharmacol* 2008. <http://amedeo.com/lit.php?id=18182480>
- Moyle G, DeJesus E, Boffito M, et al. CXCR4 antagonism: proof of activity with AMD 11070. *Abstract 511*, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17005807>
- 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.
- Ogert RA, Wojcik L, Buontempo C, et al. Mapping resistance to the CCR5 co-receptor antagonist vicriviroc using heterologous chimeric HIV-1 envelope genes reveals key determinants in the C2-V5 domain of gp120. *Virology* 2008. <http://amedeo.com/lit.php?id=18190945>
- 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.
- Pett S, Emery S, MacRae K, et al. Safety and Activity of SCH532706, a Small Molecule Chemokine Receptor 5 Antagonist in HIV-1-infected Individuals. *Abstract 38*, 15th CROI 2008, Boston.
- 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.
- Saag MS, Jacobson JM, Thompson M. Antiviral effects and tolerability of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140: a proof of concept study in HIV-infected individuals. *Abstract WESS201*, 4th IAS 2007, Sydney.
- Sansone A, Kraan M, Long MJ, et al. QTC interval analysis of SCH 417690, a novel CCR5 inhibitor. *Abstract 1095*, 45th ICAAC, Washington.
- Schürmann D, Rouzier R, Nourgardere R. SCH D: Antiviral activity of a CCR5 receptor antagonist. *Abstract 140LB*, 11th CROI 2004, San Francisco.
- 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.
- Tremblay CL, Giguel F, Chou TC, et al. TAK-652, a novel small molecule inhibitor of CCR5 has favorable anti-HIV interactions with other antiretrovirals in vitro. *Abstract 542*, 12th CROI 2005, Boston.
- 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>

32. Tsibris AM, Sagar M, Su Z, et al. Emergence in vivo of vicriviroc resistance in HIV-1 subtype C: role of V3 loop and susceptibility to other CCR5 antagonists. Abstract 870, 15th CROI 2008, Boston.
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18040825>
34. 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* 2006 Dec 20, Epub ahead of print. <http://amedeo.com/lit.php?id=17182681>
35. 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.
36. 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.
37. Zingman B, Suleiman J, DeJesus E, et al. Vicriviroc, a next generation CCR5 antagonist, exhibits potent, sustained suppression of viral replication in treatment-experienced adults: VICTOR-E1 48-week results. Abstract 39LB, 15th CROI 2008, Boston.
38. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393:595-599.

Neue Fusions-Inhibitoren

Obwohl mit T-20 der erste Entry-Inhibitor ein Fusions-Inhibitor (FI) war, ist auf diesem Gebiet wenig Neues in Sicht. Die meist notwendigen subkutanen Injektionen schrecken ab – die Ansprüche sind gestiegen. Ob die „small molecule“-FIs, eine neue Gruppe oral verfügbarer FIs, wirksam sind, muss sich erst zeigen (Jiang 2004+2005).

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). Angeblich sind Phase-I-Studien am Menschen bereits gemacht (einmal tägliche Gabe) worden, publizierte Daten liegen noch nicht vor.

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 Cholesterin 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) und der FDA.

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 wahrscheinlich den Eintritt von HIV-1 in die Zelle, indem es mit dem gp41 Fusionspeptid interagiert. Forscher aus Ulm entdeckten das Peptid in Hämofiltrat, also jener Flüssigkeit, die bei der Hämofiltration 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 übrigens noch deutlich steigern ließ (Munch 2007). Erste Studien am Menschen zu diesen hochinteressanten Virip-Derivaten sollen in 2008 beginnen.

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

- AMD 3100 (CXCR4A) von AnorMed, Kardiotoxizität
- Aplaviroc/GW873140/AK602 (CCR5A) von GSK, Hepatotoxizität
- BMS-806 (Attachment-Inhibitor), schlechte Pharmakokinetik
- FP-21399 (FI) von Lexigen bzw. Merck, wohl zu schwach
- 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

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16174446>
2. 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.
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504864>
4. Jiang S, Lu H, Liu S, et al. Small molecule HIV entry inhibitors targeting gp41. Abstract TuOa0201. 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17448989>

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 in 2007 der erste Integrase-Inhibitor für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (siehe vorheriges Kapitel). Angesichts dieses großen Erfolgs ist damit zu rechnen, dass sich die klinische Forschung in den kommenden Jahren auf diese Wirkstoffklasse fokussieren wird. Die einzige Substanz, die sich nach Raltegravir schon relativ weit in der klinischen Entwicklung befindet, ist Elvitegravir. Die zahlreichen, noch präklinischen Substanzen sollen hier nicht diskutiert werden.

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), und in vitro besteht ein Synergismus mit anderen Medikamenten (Matsuzaki 2006). In einer Studie an 40 HIV-Patienten (therapienaiv und vorbehandelt) sank die Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie um etwa 2 Logstufen (DeJesus 2006). Wesentlicher Nachteil scheint zu sein, dass Elvitegravir mit 100 mg Ritonavir geboostert werden muss (Kearney 2006), doch ist dafür dann wohl die tägliche Einmalgabe möglich.

Die vorläufigen Daten einer Phase-II-Studie, in der 278 Patienten entweder drei geboosterte Dosen (20, 50 und 125 mg) Elvitegravir oder einen neuen geboosterten PI erhielten, zeigten ein gutes Ansprechen (Zolopa 2007). Zwar musste der 20 mg-Arm wegen hoher Versagensrate abgebrochen werden, dafür erreichten in den hö-

her dosierten Armen mehr Patienten nach 16 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (ca. 40 versus 30 %). Vor vorschnellen Vergleichen mit den Raltegravir-Daten sei gewarnt, da diese Studie anders konzipiert war – es wurde gegen einen aktiven PI und nicht gegen Placebo verglichen (Zolopa 2007). Die Verträglichkeit war wie bei Raltegravir sehr gut. Die Dosis, mit der es jetzt in weitere Studien geht, wird 125 mg sein.

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 scheint für eine hohe Resistenz (36-fach) zu sorgen. Größtenteils überlappen sich die Resistenzen von Elvitegravir und Raltegravir, klassenübergreifende Kreuzresistenzen sind also wahrscheinlich (Kodama 2006, Jones 2007). Eine erste klinische Studie an Patienten, die bei nachweisbarer Viruslast von Elvitegravir auf Raltegravir wechselten, zeigte kein virologisches Ansprechen (DeJesus 2007).

Wesentliche Interaktionen mit Elvitegravir sind dagegen nicht zu erwarten, zumindest nicht mit NRTIs, Darunavir, Tipranavir, Fosamprenavir oder Etravirin. Die Dosis von Maraviroc muss allerdings halbiert werden (Mathias 2007, Ramanathan 2007).

BMS-707035 ist ein neuer Integrasehemmer von BMS. Er kann oral gegeben werden. Daten wurden noch nicht publiziert, aber im Januar 2008 ist eine Studie an 50 HIV-Patienten begonnen worden, die über 10 Tage verschiedene Dosen einnehmen.

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

- 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

1. DeJesus E, Cohen C, Eilon 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.
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16936557>
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Mathias A, Shen G, Enejosa J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and Darunavir. Abstract TUPDB03, 4th IAS 2007, Sydney.
7. Mathias A, Hinkle J, Enejosa J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and Tipranavir. Abstract TUPDB06, 4th IAS 2007, Sydney.
8. Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al. JTK-303/GS 9137, a novel small-molecule inhibitor of HIV-1 integrase: anti-HIV activity profile and pharmacokinetics in animals. Abstract 508, 13th CROI 2006, Denver.
9. Ramanathan S, West S, Abel S, et al. Pharmacokinetics of coadministered ritonavir-boosted elvitegravir plus maraviroc. Abstract H-1425, 47th ICAAC 2007, Chicago.
10. Ramanathan S, West S, Kakuda TN. Lack of clinically relevant drug interactions between ritonavir-boosted elvitegravir and TMC125. Abstract H1049, 47th ICAAC 2007, Chicago.
11. Ramanathan S, Mathias AA, Shen G, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and fosamprenavir. Abstract WEPEB014, 4th IAS 2007, Sydney.
12. Ramanathan S, Shen G, Hinkle J, Enejosa J, Kearney BP. Pharmacokinetics of coadministered ritonavir-boosted elvitegravir and zidovudine, didanosine, stavudine, or abacavir. *J AIDS* 2007;46:160-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=17693892>
13. Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem* 2006, 49:1506-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16509568>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17977962>

15. Zolopa A, Mullen M, Berger D, et al. The HIV integrase inhibitor GS9137 demonstrates potent ARV activity in treatment-experienced patients. Abstract 143 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.
16. Zolopa A, Lampiris H, Blick G, et al. The HIV integrase inhibitor elvitegravir (EVG/r) has potent and durable antiretroviral activity in treatment-experienced patients with active optimized background therapy (OBT). Abstract H-714, 47th ICAAC 2007, Chicago.

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. Maturationsinhibitoren sind zweifellos eine interessante neue Substanzklasse. Ob es je eine Substanz in die Klinik schaffen wird, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch unklar.

Bevirimat (PA-457) ist ein Derivat der Betulinsäure, die als Triterpencarbonsäure aus Birkenrinde isolierbar ist. Bevirimat (Hersteller: Panacos) 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. Im Herbst 2005 wurde eine 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, unter 100 mg um 0,48 Logstufen. Allerdings waren bei einigen Patienten keinerlei Effekte auf die Viruslast nachweisbar. Die lange Halbwertszeit erlaubt die eine einmal tägliche Gabe (Martin 2007, Smith 2007). Bislang wurde Bevirimat gut vertragen. Resistenzen traten im Menschen bislang nicht auf, allerdings konnten im Labor Resistenzmutationen im Kapsid- und im Gag-Zielgen selektioniert werden (Adamson 2006). Da dies Punktmutationen waren, wird eine niedrige Resistenzbarriere befürchtet. Diese soll bei vorbestehenden PI-Resistenzen höher sein. Die Replikationsfitness wird vermutlich kaum beeinflusst (Adamson 2008).

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 Maturationsinhibitor von Pfizer. Er wurde entdeckt, nachdem man mehr als eine Million (!) Substanzen gescreent hatte (Blair 2006). 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. BIT225 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.

Literatur zu Maturations-Inhibitoren

1. Adamson CS, Ablan SD, Boeras I, et al. In vitro resistance to the human immunodeficiency virus type 1 maturation inhibitor PA-457 (Bevirimat). *J Virol* 2006;80:10957-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=16956950>
2. Adamson C, Waki K, Ablan S, Salzwedel K, Freed E. Viral resistance to the hiv-1 maturation inhibitor bevirimat in the context of a protease that confers resistance to protease inhibitors. Abstract 859, 15th CROI 2008, Boston.

3. 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.
4. Blair W, Cao J, Jackson L, et al. Execution of a high throughput HIV-1 replication screen and the identification of a novel small molecule inhibitor that targets HIV-1 envelop maturation. Abstract 50LB, 13th CROI 2006, Denver.
5. 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.
6. Kilgore N, Reddick M, Zuijderhof M, et al. Characterization of PA1050040, a second generation HIV-1 maturation inhibitor. Abstract MOPDX05, 4th IAS 2007, Sydney
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14573704>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17576843>
9. Salzwedel K, Martin DE, Sakalian M. Maturation inhibitors: a new therapeutic class targets the virus structure. AIDS Rev 2007;9:162-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17982941>
10. 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 (bevirimat) against HIV infection. Antim Ag Chemoth 2007;51:3574-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=17638699>

Immuntherapien

Neben der "herkömmlichen" antiretroviralen Therapie werden auch immunomodulatorische Therapiestrategien erprobt (Reviews: Mitsuyasu 2002, Sereti 2001). Den Beweis eines klinischen Benefits sind bislang jedoch alle Therapien schuldig geblieben. Einige Ansätze sollen dennoch im Folgenden kurz angerissen werden.

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 (Review: Anaya 2005). Zugelassen ist es in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Schon Anfang der 90er Jahre wurde IL-2 intravenös bei HIV-Infizierten eingesetzt (Wood 1993), inzwischen wird es subkutan appliziert. Der wohl wichtigste Effekt sind CD4- und CD8-Zellanstiege (Kovacs 1996), die auch nach Jahren noch nachweisbar sind (Durier 2007). Initial steigen meist Memory-Zellen, gefolgt von naiven T-Zellen (Chun 1999, Carcelain 2003). Der CD4-Nadir ist prädiktiv für den CD4-Zellanstieg (Markowitz 2003). Die unter IL-2 steigenden CD4-Zellen haben wahrscheinlich die gleiche Qualität wie „normale“ CD4-Zellen (Valdez 2003).

Tabelle 3.1: Größere, randomisierte IL-2-Studien bei HIV-Patienten

Studie	n	CD4 Median zur Baseline	Dosis von Interleukin-2 (MIU)	Wesentliche Ergebnisse (jeweils mit versus ohne IL-2)
ANRS 079 Levy 2001	118	200-550	2 x 5 für 5 Tage 10 Zyklen	Medianer CD4-Anstieg 865 versus 240 nach 74 Wochen VL kein Unterschied
ACTG 328 Mitsuyasu 2001	174	264	1 x 7.5 für 5 Tage alle 8 Wo	Medianer CD4-Anstieg 614 versus 396 nach 84 Wochen
CPCRA 059 Abrams 2002	511	> 300	2 x 1.5-7.5 für 5 Tage alle 8 Wo	CD4-Anstieg in den IL-2-Armen um 251 höher zu Mo 12, kein Unterschied in der Viruslast
Lalezari 2002	115	< 300	1 x 1.2 täglich über 6 Mo	Kein Unterschied bei CD4-, wohl aber NK- und naiven CD4-Zellen
ANRS 082 Katlama 2002	72	< 200	2 x 4.5 für 5 Tage alle 6 Wo	Medianer CD4-Anstieg 51 versus 11 nach 24 Wochen
Davey 2000	82	200-500	2 x 7.5 für 5 Tage alle 6 Wo	Medianer CD4-Anstieg 384 versus 64 nach 52 Wochen VL -0,28 versus 0,09 log (p=.03)
ACTG 248 Vogler 2004	115	300-700	1 x 1.0 täglich	Kein signifikante Unterschiede
ANRS 123 Viard 2008	56	< 200, MDR, VL > 10.000	2 x 4.5 für 5 Tage alle 2-6 Wo	Kein signifikante Unterschiede

VL = Viruslast, MIU = Million International Units, MDR = multi drug resistant

Wo die CD4-Zellanstiege herrühren, wird noch diskutiert. Einige Autoren vermuten eine periphere Expansion (Lu 2003) oder messen dagegen dem Thymus die ent-

scheidende Bedeutung bei (Carcelain 2003). Neuere Studien legen nahe, dass der Effekt von IL-2 vor allem auf einem reduzierten T-Zell-Turnover bzw. Zelltod beruht (Kovacz 2005, Sereti 2005, Vento 2006).

Die Dauer einer Therapiepause kann nicht verlängert werden, wenn vorher IL-2 gegeben wird (Henry 2006). Unklar bleibt, ob die CD4-Zellanstiege unter IL-2 einen klinischen Benefit haben. Für diese Frage wurden zwei große, randomisierte und über Jahre angelegte Studien konzipiert, ESPRIT und SILCAAT. Angesichts der niedrigen Zahl klinischer Ereignisse werden aber auch diese Studien keine endgültigen Antworten geben.

ESPRIT (<http://www.espritstudy.org>) ist eine Studie, in der rund 4.000 Patienten, die mehr als 300 CD4-Zellen/ μ l haben, zusätzlich zu einer Dreifachkombination entweder IL-2 oder Placebo erhalten (Emery 2002). Endgültige Ergebnisse stehen weiter aus, aber nach drei Zyklen hatten im IL-2-Arm 64 % der Patienten einen CD4-Zellanstieg von mindestens 200/ μ l (Weiss 2003). Je jünger die Patienten und je höher die CD4-Zellen, umso höher war der Anstieg (Fox 2007).

SILCAAT ist ähnlich, aber für Patienten mit 50-299 CD4-Zellen/ μ l vorgesehen. Die Patienten erhalten in 8-Wochen-Abständen 6 Zyklen IL-2 subkutan über 5 Tage. Nach Einschluss von 1.957 Patienten wurde die Studie 2002 gestoppt, weil sie der Herstellerfirma zu teuer wurde. Inzwischen läuft SILCAAT doch weiter. In ersten Analysen (Levy 2003) fand sich für 449 Patienten nach einem Jahr ein medianer CD4-Zellanstieg von 123/ μ l. Der Zugewinn war bei besseren CD4-Zellen zur Baseline höher. Es scheint sich abzuzeichnen, dass ein einmal zerstörtes Immunsystem selbst mit IL-2 nur schwer wieder auf die Beine kommt.

Fazit: Trotz SILCAAT und ESPRIT muss die Gabe von IL-2 derzeit skeptisch beurteilt werden. Aus unserer Sicht gibt es derzeit nur vereinzelt Patienten, die für einen therapeutischen Heilversuch mit IL-2 in Frage kommen. Dieses sind vor allem jene Patienten mit fehlendem immunologischen Ansprechen trotz guter Virus-suppression, bei denen die CD4-Zellen auch nach längerer Zeit niedrig bleiben (Crespo 2006). Allerdings gibt es auch Studien, in denen selbst bei diesen Patienten kein Benefit erkennbar war (Viard 2008). Ob man bei diesen Patienten, die nur selten an AIDS erkranken, nicht einfach nur Laborkosmetik betreibt, ist ohnehin unklar.

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.

Interleukin-7 scheint vielversprechender zu sein. Dieses Zytokin spielt eine fundamentale Rolle in der T-Zell-Homöostase und beeinflusst die Bildung und Reifung von CD4-Zellen. 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 2007, Sereti 2007). Wenn sich diese Resultate bestätigen, könnte Interleukin-7 durchaus eine Option für jene Patienten werden, deren Immunrestitution trotz guter Virus-

suppression unter ART mangelhaft bleibt – man darf gespannt sein, wie es weiter geht.

Andere Immuntherapien als Interleukine (alphabetisch geordnet)

Der Prototyp einer therapeutischen Impfung erlitt schon vor Jahren Schiffbruch – Remune[®], ein von dem Team um den 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 weltweiten 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).

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-Abstoßung eingesetzt wird, könnte solch ein Inaktivator des Immunsystems sein (Rizzardi 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 (Markowitz 2008). Cyclosporin A hat daher für HIV-Patienten wohl keine Zukunft.

G-CSF, GM-CSF sind bei HIV-Patienten aus verschiedenen Gründen eingesetzt worden. Das Zytokin G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) gibt es als Filgrastim (Neupogen[®]), Pegfilgrastim (Neulasta[®]) und Lenograstim (Granocyte[®]). GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) gibt es als Sargramostim (Prokine[®]) oder als Molgramostim (Leucomax[®]). G-CSF hat bei HIV-Patienten eine Zulassung bei andauernden Neutropenien bei fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen. Insbesondere bei Chemotherapie oder myelosuppressiven Medikamenten wie Ganciclovir oder AZT kann die Gabe sinnvoll sein. Bei neutropenen HIV-Patienten werden bakterielle Infektionen signifikant reduziert. In einer randomisierten Studie an 258 HIV-neutropenen 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 durch bakterielle Infektionen um 45 %. Ein Effekt auf die HIV-Viruslast war nicht erkennbar. Sogar ein Überlebensvorteil durch G-CSF wurde bei Patienten mit CMV-Retinitis gezeigt (Davidson 2002).

GM-CSF erreichte in drei doppelblind-randomisierten Studien einen leichten Abfall der HIV-Viruslast (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000), in einer Studie an Patienten mit unkontrollierter Infektion kam es allerdings zu einem leichten Anstieg (Jacobson 2003). Während längerer Therapiepausen scheint durch GM-CSF ein übermäßiger CD4-Zellabfall verhindert werden zu können (Fagard 2003). Derartige Ansätze können angesichts der Kosten und Nebenwirkungen außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden.

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). Richtig 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 am Hydroxyurea? Kleinere Studien schienen das zu bestätigen (Hellinger 2000, Lori 1999, Rodriguez 2000), und viele Ärzte fingen an, HU zu verschreiben, sogar Kindern. Manch einer träumte von einer billigen Option mit DDI für Afrika.

Die Hoffnungen schwanden schnell. Vor allem die Kombination mit DDI+D4T erwies sich als problematisch - die Polyneuropathie-Rate stieg auf fast 30/100 Patientenjahre (Moore 2000). In ACTG 5025, in der HU als „Stabilisator“ einer virologisch suffizienten Therapie getestet wurde, ereigneten sich drei Todesfälle durch Pankreatitiden (Havliv 2001). Das Pankreatitis-Risiko für DDI scheint sich durch HU zu vervierfachen (Moore 2001). Mindestens 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).

Außerhalb von Studien hat HU nichts mehr in der HIV-Therapie zu suchen, auch wenn nach neueren Daten niedrige Dosen besser sein sollen (Lori 2005). Und: es muss eine relevante Fragestellung vorliegen. Momentan ist keine zu erkennen.

Interferone haben einen antiretroviralen Effekt (Mildvan 1996), er liegt unter 3 Mio. IE täglich bei 0,5–1 Logstufen (Haas 2000, Hatzakis 2001). 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 zuletzt nicht weiter verfolgt worden. Ob die Pegylierung der Interferone daran etwas ändern wird, scheint fraglich.

Kortikosteroide wurden und werden 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 (> 40 %, p=0,08), 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 Muramyl-dipeptid 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 (Cellecept®) 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, erscheint nach deren vorläufigen Daten jedoch fraglich (Sankat-sing 2004, Margolis 2006).

THC, Cannabinoide haben keinen Effekt. Eine prospektiv-randomisierte Studie, in der die Patienten zu einer ART entweder Marihuana rauchten, THC-Tabletten (Dronabinol, Marinol) oder Placebo 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 DI, Bebhuk 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 $\geq 300/\text{mm}^3$: CPCRA 059. *J AIDS* 2002; 29: 221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12965981>
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabinoids in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17296917>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15767224>
- Angel JB, High K, Rhome 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770541>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101061>
- Bahr GM, De La Tribonniere X, et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with murabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1377-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=12716777>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090768>
- 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; 42:825-89S. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412840>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023477>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917239>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660531>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371503>
- Crespo M, Caragol I, Falcó V, et al. Efficacy of recombinant interleukin-2 in patients with advanced HIV-1 infection and blunted immune response to HAART. Abstract 494, 13th CROI 2006, Denver.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10889591>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
- Durier C, Capitant C, Lascaux AS, et al. Long-term effects of intermittent interleukin-2 therapy in chronic HIV-infected patients (ANRS 048-079 Trials). *AIDS* 2007;21:1887-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=17721096>
- Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. *Control Clin Trials* 2002; 23:198-220. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943448>
- Fagard C, Le Braz M, Gunthard H, et al. A controlled trial of GM-CSF during interruption of HAART. *AIDS* 2003; 17:1487-92.
- Fox Z, Antunes F, Davey R, et al. Predictors of CD4 count change over 8 months of follow up in HIV-1-infected patients with a CD4 count ≥ 300 cells/ μL who were assigned to 7.5 MIU interleukin-2. *HIV Med* 2007;8:112-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=17352768>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10710206>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11710999>

24. Havir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
25. Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2000; 181: 540-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10669337>
26. Hengge UR, Goos M, Esser S, et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. *AIDS* 1998; 12: F225-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=9863864>
27. Henry K, Katzenstein D, Cheng DW, et al. A pilot study evaluating time to CD4 T-cell count <350 cells/mm³ after treatment interruption following antiretroviral therapy +/- interleukin 2: results of ACTG A5102. *J AIDS* 2006; 42:140-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16760795>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14673758>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004273>
30. Kahn JO, Cheng DW, Mayer K, et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10⁶/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:2193-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=11056590>
31. Kallama C, Carcelain G, Duvivier C, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite HAART: the ILSTIM study - ANRS 082. *AIDS* 2002; 16: 2027-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370501>
32. 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.
33. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. *N Engl J Med*. 1996; 335:1350-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8857018>
34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9456256>
35. Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials* 2000; 1:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590500>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17109339>
37. Levy Y, Capitant C, Lascaux AS, et al. Effect of subcutaneous IL-2 therapy combined with HAART in HIV-infected patients: results of the ANRS 079 randomized trial. Abstract 344, 8th CROI 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/344.htm>
38. Levy Y, Durier C, Lascaux AS, et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2006; 20:405-413. <http://amedeo.com/lit.php?id=16439874>
39. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. *AIDS* 2005; 19:279-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=15718838>
40. Levy Y, Mitsuyasu R, Tambusi G, et al. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2: immunologic results from the study of IL-2 in combination with active antiretroviral therapy (SILCAAT) trial; Abstract F14/3, 9th EACS 2003, Warsaw
41. Levy Y, Weiss L, Viard JP, et al. Repeated -hIL-7 doses improve T-cell recovery in HIV-1-infected patients enrolled in a Phase III multicentric studx. Abstract 127, 14th CROI 2007, Los Angeles.
42. Lisiewicz 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12814330>
43. Lisiewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999; 340:1683-4.
44. Lori F, Foli A, Groff A, et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ("virostatic") mechanisms. *AIDS* 2005; 19:1173-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=15990570>
45. Lori F, Jessen H, Lieberman J, et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. *J Infect Dis* 1999; 180: 1827-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558937>
46. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science* 1994; 266:801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=7973634>
47. Lusso MH, Belloso WH, Emery S, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts >=350/mm³. *J Infect Dis* 2000; 181:1614-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10823761>
48. Lu AC, Jones EC, Chow C, et al. Brief Report: Increases in CD4+ T lymphocytes occur without increases in thymic mass in hiv-infected subjects receiving interleukin-2 therapy. *J AIDS* 2003; 34:299-303. <http://amedeo.com/lit.php?id=14600575>
49. 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.
50. Margolis DM, Kewn S, Coull JF, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352149>
51. Markowitz M, Vaida F, Little S, et al. An open-label randomized trial to determine the virologic and immunologic effects of 4-weeks of cyclosporine given in combination with art during acute and early infection. Abstract 698c, 15th CROI 2008, Boston.
52. Markowitz N, Bebchuk JD, Abrams DI, Nadir CD4+ T cell count predicts response to subcutaneous recombinant interleukin-2. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e115-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523786>
53. McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:321-7.
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11321183>
55. Mitsuyasu R, Pollard R, Gelman R, Weng D. Prospective randomized controlled phase II study of HAART with continuous IV or subcutaneous interleukin-2 in HIV-infected patients with CD4+ counts of 50-350 cells/mm³: ACTG 328-final results at 84 weeks. Abstract 17, 8th CROI 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/17.htm>
56. Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 (Suppl 2): S115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001032>
57. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001; 15:617-20.
58. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716503>
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11819181>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11877476>
61. Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF. Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naive patients. *HIV Clin Trials* 2000; 1:1-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590492>

62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9831134>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723515>
64. Sankatsing SU, Jurriaans S, van Swieten P, et al. Highly active antiretroviral therapy with or without mycophenolate mofetil in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS* 2004, 18:1925-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=15353978>
65. Sereti I, Aga E, Spritzler J, et al. rHL-7 in HIV-1-infected subjects with CD4 T-cell count > 100 cells/ul and viral load < 50.000 copies/ml: results from a randomized, placebo-controlled, double-blinded study (ACTG 5214). Abstract 128, 14th CROI 2007, Los Angeles.
66. 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.
67. Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1738-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11360217>
68. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479132>
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14762056>
70. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>
71. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15819974>
72. Tavel JA, Sereti I, Walker RE, A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of intermittent administration of interleukin-2 and prednisone in subjects infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2003;188:531-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12898439>
73. Valdez H, Mitsuyasu R, Landay A, et al. Interleukin-2 Increases CD4+ lymphocyte numbers but does not enhance responses to immunization: results of A5046s. *J Infect Dis* 2003; 187:320-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12552459>
74. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Interleukin-2 therapy and CD4+ T cells in HIV-1 infection. *Lancet* 2006, 367:93-5.
75. Viard JP, Fagard C, Rouziou C. Immunological success is predicted by enfuvirtide but not interleukin-2 in immunocompromised patients, final results of the ANRS 123 etoile randomized trial. Abstract 703, 15th CROI 2008, Boston.
76. Vogler MA, Tepler H, Gelman R, et al. Daily low-dose subcutaneous interleukin-2 added to single- or dual-nucleoside therapy in HIV infection does not protect against CD4+ T-cell decline or improve other indices of immune function: results of a randomized controlled clinical trial (ACTG 248). *J AIDS* 2004, 36:576-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=15097300>
77. 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 mm-3. *J AIDS* 2003; 32: 281-6. <http://amedeo.com/p2.php?id=12626887&s=hiv>
78. Weiss L, Aboulhab J, Babiker GA, et al. Preliminary results of ESPRIT (Evaluation of Subcutaneous Prolenkin in a Randomised International Trial): baseline predictors of CD4 T-cell response to Interleukin-2. Abstract 13, 2nd IAS 2003, Paris.
79. Wood R, Montoya JG, Kundu SK, Schwartz DH, Merigan TC. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1993, 167:519-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=8095058>
80. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917241>

4. Therapieziele

Christian Hoffmann

Im täglichen diagnostischen Durcheinander von CD4-Zellen und Viruslast, Routinelabor, Resistenz- und Tropismus-Tests, HLA-Typisierung und Plasmaspiegeln sollte man das wichtigste Ziel jeder antiretroviralen Therapie nicht aus den Augen verlieren: *Das Leben der Patienten bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität langfristig zu verlängern.*

Dies bedeutet, dass nicht nur opportunistische Infektionen und Malignome, sondern auch Nebenwirkungen vermieden werden sollen. Die antiretrovirale Therapie sollte das Leben möglichst wenig beeinträchtigen. 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! Selbst den 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!“

Es lohnt sich daher für Patienten und Behandler durchaus, sich beizeiten darüber bewusst zu werden, was man eigentlich erreichen will. Eine Behandlung, die nur zum Ziel hat, die Laborwerte zu verbessern, und die dabei das körperliche und seelische Befinden der Patienten aus dem Auge verliert, ist keine gute. Der Patient wird behandelt, nicht die Viruslast.

Therapieerfolg und Therapieversagen

Erfolg und Versagen einer Therapie lassen sich nach virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien beurteilen. Obwohl sie oft zusammen hängen, sollte man diese Kriterien 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 neueren prospektiven Studie zufolge lässt sich das Ansprechen nach 48 Wochen sogar schon nach 7 Tagen voraussagen (Haubrich 2007) – eine Kontrolle zu einem so frühen Zeitpunkt ist jedoch keine Routine.

Die Grenze von 50 Kopien/ml als Erfolgskriterium ist willkürlich gewählt. 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 noch nicht bewiesen. Bei diesen niedrigen Werten müssen außerdem Messunsicherheiten berücksichtigt werden. Eine nur einmalig auf geringe Werte angestiegene Viruslast („Blip“) hat häufig keine Relevanz (s. unten). Zu unterscheiden sind Blips allerdings von niedriger, aber immer wieder messbarer Viruslast (50-400 Kopien/ml). Bei diesen Patienten sind häufig Resistenzen nachweisbar – in einer Studie war dies in 43 % der Fall (Nettles 2004).

Eine Viruslast „unter der Nachweisgrenze“ bedeutet nur eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, nicht mehr und nicht weniger. Zahlreiche Studien deuten an, dass Replikation und damit Resistenzbildung selbst dann weiter stattfinden. 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 100 Kopien/ml und 10 Kopien/ml, was das Resistenzrisiko betrifft, und wir wissen es nur noch nicht.

Die wichtigsten Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen sind die antiretrovirale Vorbehandlung (vorbestehende Resistenzen) und eine schlechte Compliance (Review: Deeks 2000). Ob darüber hinaus bei therapienaiven Patienten die Höhe der Viruslast und die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine Rolle spielen, ist bislang nicht schlüssig bewiesen. In mehreren Kohorten zeigte sich kein Zusammenhang (Cozzi Lepri 2001, Phillips 2001, Le Moing 2002). Siehe dazu auch die Diskussion in *Wann mit ART anfangen?*, Seite 185.

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 (Review: Haas 2006).

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 (Mezzaroma 1999, Deeks 2000, Grabar 2000). Viele Patienten bleiben auch immunologisch trotz insuffizienter Virussuppression 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 die Therapien wirken. 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 Therapie tatsächlich oft begrenzt, da oft nur eine einzige Punktmutation ausreichte, um das ganze Regime auszuhebeln. In der heutigen Zeit, gerade bei therapienaiven Patienten ohne vorbestehende Mutationen, ist das Risiko für ein Therapieversagen deutlich geringer geworden.

Zwar überschauen wir erst zwölf 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 gewor-

den 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).

Diese Daten zeigen eindeutig, dass die Viruslast bei vielen Patienten vermutlich 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 nahelegen, dass dies mittelfristig nicht der Fall ist (Havlir 2001, Moore 2002, Sklar 2002, Mira 2003, Sungkanuparph 2005), sind die Ursachen für Blips weitgehend unerforscht. Ob ein Zusammenhang mit der Compliance besteht, ist nicht ganz klar. Einige Studien fanden keine Beziehung zur 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 geschätz-

ten 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. Dazu passt, dass eine andere Studie eine klare Beziehung zwischen Höhe des Blips und anschließendem virologischen Therapieversagen fand (Garcia-Gasco 2008).

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 außerdem von niedrigen, wiederholt messbaren Plasmavirämien zu unterscheiden, bei denen das Resistenzrisiko wohl doch erhöht ist (Gunthard 1998, Nettles 2004). 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 vorzusagen. 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 fünf Jahren ein Plateau erreicht ist, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Viard 2004, Mocroft 2007). Nach unserer Erfahrung gibt es beides: Patienten, deren CD4-Zellen auch nach fünf oder sechs Jahren noch immer langsam steigen, und 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 (Valdez 2002, Kaufmann 2003+2005). 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).

Der immunologische Therapieerfolg ist nicht zwingend an eine maximale Virus-suppression gebunden – auch bei partieller Suppression können sich die CD4-Zellen erholen (Kaufmann 1998, Mezzaroma 1999, 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 – klinisch, immunologisch und virologisch – nicht alle erreicht werden (Tabelle 4.1). 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 auch heute noch etwa bei einem Viertel aller therapie-naiven Patienten ein diskordantes Ansprechen vor.

Tabelle 4.1: Therapieerfolg in Kohortenstudien

Erfolg der ART	Grabar 2000 n = 2236	Moore 2005 n = 1527	Tan 2007 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/ μ l 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 2007)

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 Risikofaktoren für einen mangelnden immunologischen Therapieerfolg sind allerdings 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, Wolbers 2007).

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, Marimoutou 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001, Viard 2001, Wolbers 2007). Auch Drogenkonsumenten zeigen mitunter einen relativ schwachen Anstieg (Dragstedt 2004). In der Schweizer Kohorte stiegen die CD4-Zellen bei Frauen mehr als bei Männern (Wolbers 2007).

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

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.
- 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).

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 Stu-

dien stiegen die CD4-Zellen unter ABC+3TC bzw. TDF+FTC deutlicher als unter AZT+3TC, und das trotz vergleichbarem virologischen Erfolg (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 oder eventuell auch der Wechsel auf eine der neuen Substanzklassen wie zum Beispiel CCR5-Antagonisten (bei denen oft stärkere CD4-Zellanstiege zu sehen sind als unter herkömmlichen Therapien) Sinn macht, ist freilich bislang nicht geklärt.

Neue 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. Das gleiche gilt für Stimulationsversuche mit Interleukin-2 (siehe dort).

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 nicht immer einfach zu messen und individuell oft gar nicht sichtbar. Wie soll man auch im Einzelfall nachweisen, was alles an Komplikationen verhindert werden konnte? Einem asymptomatischen Patienten kann es nicht besser gehen. Bei ihm ist die Argumentation mitunter schwierig, da der Beginn der Therapie 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 bei Baseline, umso wichtiger werden virologischer und immunologischer Erfolg, um den klinischen Erfolg zu sichern.

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
<i>Therapieerfolg:</i>			
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).

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 die Nachweisgrenze gedrückt werden konnte (Ledergerber 1999). Wie wichtig ein dauerhafter virologischer Therapieerfolg für den klinischen Erfolg ist, wurde auch aus anderen Kohorten berichtet (Thiebaud 2000, Lohse 2006).

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 AIDS-Kapitel, Seite 393). Einer 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).

Was kann erreicht werden?

Jeder HIV-Mediziner sieht jeden Tag an seinen Patienten, was durch ART möglich geworden ist (siehe Beispiel unten). 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. Bei den in den Schwerpunktzentren kontinuierlich behandelten bzw. überwachten Patienten ist AIDS dagegen fast eine Rarität. Auch die Mortalitätsraten liegen heute um ein Mehrfaches niedriger als noch vor wenigen Jahren (Mocroft 2002). Eine Untersuchung von 3.990 HIV-Patienten in Dänemark, die mit 380.000 Personen der nicht infizierten Bevölkerung verglichen wurden, belegt, dass die Lebenserwartung von HIV-Patienten in den Jahren 2000-2005 deutlich über der im Fünfjahreszeitraum davor lagen (Lohse 2007).

Der Effekt antiretroviraler Therapie macht sich schon früh im Verlauf der Infektion bemerkbar. In einer aktuellen Analyse mehrerer Serokonverter-Kohorten war die Mortalitätsrate von HIV-Patienten in den ersten 5 Jahren nach Infektion gegenüber der Normalbevölkerung nicht mehr erhöht - abgesehen von Patienten, die sich über intravenösen Drogenkonsum infiziert hatten (Porter 2008). Gegenüber dem Zeitraum vor 1996 war die Mortalität bei Serokonvertern von 42.7/1000 Patientenjahre auf 8.5/1000 Patientenjahre in den Jahren 2004-2006 gefallen (Porter).

Tabelle 4.3: 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 08		701 (34 %)	< 50

*Sehr gute Immunrekonstitution trotz schwerstem Immundefekt und mehreren AIDS-definierenden Erkrankungen. Alle Prophylaxen (MAC, Toxo, PCP) wurden inzwischen beendet.

Die Datenlage prospektiver, kontrollierter Studien zu diesem dramatischen Rückgang ist 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 1090 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).

Tabelle 4.4: 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. <i>vor</i> versus 3 Mo. <i>nach</i> 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 <i>nach</i> versus 3. Jahr <i>nach</i> ART	k.A.	12,9 → 1,3

*MAC, PCP, CMV. Mortalität/Morbidität jeweils pro 100 PJ = Patientenjahre

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 jetzt schon extrem niedrigen Progressionswahrscheinlichkeit unrealistisch große Patientenpopulationen notwendig – wahrscheinlich wird es deshalb auch in Zukunft nur sehr we-

nige 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*, Seite 247). Mangels randomisierter Studien muss daher auf die Daten großer Kohorten zurückgegriffen werden, um den Rückgang der AIDS-Morbidität zu dokumentieren.

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 Therapie (Sterne 2005). Eine ganz neue Analyse mehrerer großer Kohorten (über 20.000 Patienten) zeigte 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 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.

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? Eine Heilung könnte auch bedeuten, dass der Körper in der Lage ist, die HIV-Infektion ohne medikamentöse Hilfe zu kontrollieren – analog zu anderen Virusinfektionen wie zum Beispiel Herpes, bei denen lebenslang niedrige Virismengen persistieren. Einigen Patienten gelingt dies bereits jetzt. 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 4.5). Nur wenn man mit ultrasensitiven Methoden oder im Lymphknoten nachschaut, findet man vergleichsweise winzige Virismengen. Korzeptordefekte 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 dem zugrunde? Diesen Fragen gehen derzeit viele führende Arbeitsgruppen nach.

Tabelle 4.5: 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
01/07	Drei Jahre ohne ART	841 (44 %)	< 25

Kommentar: Ob die ART während der akuten Infektion einen Effekt hatte, ist unklar. Derartige Verläufe gibt es auch ohne Behandlung.

Das Problem der latenten Reservoirs

Eine Eradikation von HIV, die Entfernung sämtlicher Viren aus dem Körper, ist zum jetzigen Zeitpunkt immer noch unrealistisch. Wesentlicher Grund sind die latent HIV-infizierten Zellen, die ein lebenslanges Reservoir bilden (Saksena 2003). In diesen Zellen findet auch nach Jahren suffizienter Virussuppression noch virale Transkription statt (Finzi 1999, Furtado 1999, Zhang 1999, Sharkey 2000). 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.

Wie lange dauert es, 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 in einer hochselektierten Patientengruppe, in der während mindestens drei Jahren stabiler ART kein einziger Blip messbar war und in der insgesamt ein Trend für eine etwas schnellere Abfallrate der infizierten Zellen beobachtet wurde, ergab sich immer noch eine Eradikationszeit von 51,2 Jahren. Momentan laufen zahlreiche Studien, in denen untersucht wird, ob sich die Abfallraten durch neue Substanzen wie Integrasehemmer oder CCR5-Antagonisten verbessern lassen. Beflügelt werden die Hoffnungen vor allem durch eine Studie, in der bei therapie-naiven Patienten unter Raltegravir signifikant schneller eine Viruslast unter der Nachweisgrenze erreicht wurde als unter Efavirenz (Murray 2007). In einer weiteren Studie bei vorbehandelten Patienten war der Effekt auf die provirale DNA unter Raltegravir höher als unter anderen Substanzen (Arponen 2008). Ob sich das auch in latent infizierten Reservoirs zeigen wird, ist freilich noch unklar.

Latent infizierte Reservoirs bestehen überdies aus sehr heterogenen Zellpopulationen, deren Stabilität wahrscheinlich sogar unabhängig von einer residuellen Virusreplikation ist. Wahrscheinlich würde deshalb selbst eine komplette Inhibition der Virusreplikation nicht ausreichen, um HIV zu eradizieren (Strain 2004). Es wurde daher mit verschiedenen 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 Histon-Deacetylase 1 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 si-

gnifikant ab, die Halbwertszeit sank auf 2-3 Monate – deutlich weniger als den aus anderen Studien ermittelten 44,2 Monaten unter ART (Siliciano 2003). Erste Folgestudien lassen allerdings stark bezweifeln, dass Valproinsäure tatsächlich einen Effektivität hat (Steel 2006, Siliciano 2007).

Fazit: 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 (Sakar 2007). Ob die neuen Wirkstoffklassen und Immuntherapien, zusätzlich zu einer klassischen ART gegeben, eine Perspektive sind, wird sich zeigen. Angesichts der Komplexität des Immunsystems, die man erst allmählich zu verstehen beginnt, scheint eine Lösung noch in weiter Ferne.

Literatur zu Therapiezielen

- Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006; 8: 88-97. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16848276>
- 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.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577629>
- Cameron DW, Heath-Chozzi 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15738371>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807304>
- Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860903>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15367623>
- Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77:12165-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=14581553>
- Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, et al. predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: A EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2004, 190:148-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=15195254>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131190>
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection and 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10229227>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12859325>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341273>
- Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:699-704. <http://amedeo.com/lit.php?id=18192682>
- Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoulos S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504992>
- Grabar S, Koussignian 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577624>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975957>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9499103>
- Haas D. Human genetic variability and HIV treatment response. *Current HIV/AIDS Reports* 2006, 3:53-58. <http://amedeo.com/lit.php?id=14583845>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
- Haubrich R, Riddler S, Ribaldo H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of PI-, NNRTI-, and NRTI-sparing regimens for first line therapy of HIV-1 infection: ACTG 5160s. Abstract 137, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28232.htm>

26. Havir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viraemia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11448280>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17457087>
28. Jones LE, Perelson AS. Transient viraemia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J AIDS* 2007;45:483-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=17496565>
29. 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.
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16007534>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557216>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9543434>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
34. Kulkosky J, Nunari 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12404155>
35. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16534038>
36. Le Moing V, Chene G, Carrier MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1060597>
39. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093977>
40. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234856>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125881>
42. Lehman 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16099290>
43. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17227932>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16323104>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15867496>
46. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064502>
47. Marinimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *JAIDS* 2001, 27:161-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404538>
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15958838>
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890831>
50. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1423-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585790>
51. Miller LG, Golin CE, Liu H, et al. No evidence of an association between transient HIV viraemia ("Blips") and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *J Infect Dis* 2004, 189:1487-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=15073687>
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12553479>
53. Mocroft A, Brette R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002, 16:1663-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12172088>
54. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853195>
56. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17659333>
57. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002, 16:615-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873005>
58. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16249702>
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18090280>
60. Napolitano LA, Schmidt D, Gotway MB, et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults. *J Clin Invest* 2008; <http://amedeo.com/lit.php?id=18292808>
61. Negro 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15259896>
62. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viraemia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=1571377>
63. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viraemia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1030-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472857>

64. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516219>
65. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740188>
66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
67. 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.
68. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998; 12:745-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11294663>
70. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18190257>
71. Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 91-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11731950>
72. 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.
73. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999; 13:1873-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513645>
74. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17057609>
75. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764780>
76. Raffi F, Chene G, Lassel R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001; 2:330-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590536>
77. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14615655>
78. Renaud M, Kallama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999; 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
79. Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 2007;316:1912-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17600219>
80. Sakseena NK, Potter SJ. Reservoirs of HIV-1 in vivo: implications for antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003; 5:3-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=12875103>
81. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10613828>
82. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12754504>
83. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17299713>
84. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002; 16:2035-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370502>
85. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15499544>
86. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15353982>
87. Steel A, Clark S, Teo I, et al. No change to HIV-1 latency with valproate therapy. *AIDS* 2006; 20: 1681-2.
88. 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.
89. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16054937>
90. Strain MC, Gunthard HF, Havlir DV, et al. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV: intrinsic stability predicts lifelong persistence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:4819-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684537>
91. Sungkanuparph 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16206110>
92. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579235>
93. Tesselar K, Miedema F. Growth hormone resurrects adult human thymus during HIV-1 infection. *J Clin Invest* 2008; <http://amedeo.com/lit.php?id=18292816>
94. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
95. Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS* 2002; 16:1859-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351945>
96. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090828>
97. 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.
98. Wolbers M, Battegay M, Hirschel B, et al. Predictors for CD4 cell count increase for patients with sustained viral load suppression within 1 year after starting cART: The Swiss HIV cohort study. Abstract 518, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28568.htm>
99. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341272>

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 die aktuellen Empfehlungen aus den USA, Großbritannien und Deutschland aufgeführt.

Auch die Behandlungspraxis ändert sich. In Europa hat 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 die ART wieder früher begonnen.

Einig sind sich die Leitlinien derzeit, dass alle symptomatischen Patienten und solche mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l behandelt werden müssen. Seit kurzem haben die meisten Leitlinien 350 statt 200 CD4-Zellen/ μ l als Grenze für den Therapiebeginn festgelegt. 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.

Derartige Leitlinien können deshalb nur Anhaltspunkte sein. Sie sind keine in Stein gemeißelten Gesetze. Obwohl sie durchaus wissenschaftlich begründet sind - in der realen Situation 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. Hier sind besonders die Erfahrung und das Fingerspitzengefühl des HIV-Behandlers gefragt.

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, GB)
CDC A	< 200	zu empfehlen (DHSS, DÖ, GB)
CDC A	200-350	„zu empfehlen, Datenlage allerdings nicht so klar wie für < 200 CD4-Zellen“ (DHSS) „im allgemeinen ratsam (breiter Konsens), bei < 10 % relativer CD4-Zellzahl eindeutig zu empfehlen“ (DÖ) „bei den meisten Patienten zu empfehlen, aber es sollten auch individuelle Faktoren berücksichtigt werden“* (GB)
CDC A	> 350	„zu verschieben, allerdings bei einigen Patienten zu erwägen“, u.a. bei hoher Viruslast und raschem CD4-Abfall von > 120/Jahr (DHSS) bis 500 CD4-Zellen „bei Viruslast > 50-100.000 vertretbar, bei Viruslast < 50.000 und oberhalb 500 CD4-Zellen unabhängig von der Viruslast im allgemeinen abzulehnen“ (DÖ) „zu verschieben“ (GB)

*individuelle Faktoren: Symptome, Patienten-Präferenzen, zu erwartende Adhärenz, potentielle Toxizität, Abfall der CD4-Zellen, Höhe der Viruslast und Alter

DHSS: United States Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Januar 29, 2008. Link: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

DÖ: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand: September 2007). <http://www.daignet.de>

GB: BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2006. <http://www.bhiva.org/files/file1001303.pdf>

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 individuellen 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/ μ l	200 CD4/ μ l	350 CD4/ μ l
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.

Link: <http://amedeo.com/lit.php?id=15090829>

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 intravenösem 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, etwas niedriger sind. Auch der Umstand, dass bei den Kalkulationen 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 um den Therapiebeginn 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.

Wer es für den Einzelfall genau wissen will, kann das individuelle Progressionsrisiko anhand weniger Parameter auf der Website <http://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.

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)

Aus: <http://www.art-cohort-collaboration.org>

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 5.1) 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. Die erste Leitlinie überhaupt, die das Lebensalter berücksichtigt hat, ist die der Europäischen AIDS-Gesellschaft EACS (<http://www.eacs.eu/guide/index.htm>). Dort wird darauf hingewiesen, dass Patienten über 55 Jahren bereits bei 350-500 CD4-Zellen/ μ l eine Therapie angeboten werden sollte.

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!

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
- Man sollte sich trotzdem Zeit nehmen, um den Patienten kennen zu lernen (warum ist er so spät gekommen?), zu untersuchen, aufzuklären und Prophylaxen zu beginnen

Oberhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l

- Hier hat man mehr Zeit
- Aber auch hier frühzeitig über ART sprechen, damit sich der Patient zumindest grob etwas darunter vorstellen kann
- Ängste und Vorbehalte des Patienten vor der Therapie ansprechen
- Auf der anderen Seite Patientenwunsch nach Therapie grundsätzlich respektieren, aber auch klären, warum der Patient eine Therapie möchte
- Rechtzeitig Schwellenwerte definieren, bei deren Unterschreitung man eine ART beginnen würde
- Möglichst kein Therapiestart vor einem Urlaub oder anderen großen Ereignissen, aber sich auch nicht ewig vom Patienten vertrösten lassen
- Nicht nur die absoluten CD4-Zellen bewerten - auch auf andere individuelle Faktoren achten (siehe Kasten Seite 194)
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine klinische Studie in Frage kommt!

Symptomatische Patienten

Es besteht Konsens, dass jeder Patient mit HIV-assoziierten Symptomen therapiert werden sollte. Dies gilt für das CDC-Stadium C (AIDS-definierende Erkrankungen), aber auch für alle Erkrankungen des Stadium B. Obgleich dieses Vorgehen in den allermeisten Fällen richtig sein dürfte, kann es sinnvoll sein, im Einzelfall genauer hinzuschauen. Um Missverständnissen vorzubeugen: Für alle OI wie zum Beispiel PCP, Toxoplasmose oder CMV, die nur bei deutlichem Immundefekt auftreten, aber auch alle AIDS-Malignome (inklusive des nicht AIDS-definierenden Morbus Hodgkin!) darf es keine Diskussion geben – um so mehr, wenn es zum Beispiel wie bei einer PML sonst keine spezifische Therapie gibt. In diesen Fällen ist eine zügig begonnene ART die einzige Rettung.

Aber: Ein Herpes Zoster (Stadium B) kann bereits bei leichtem Immundefekt auftreten, er muss nicht zwingend eine immunologische Verschlechterung anzeigen. Thrombozytopenien oder konstitutionelle Symptome können auch andere Ursache

haben. Ein weiteres Beispiel: Die Tuberkulose, als AIDS-Erkrankung eigentlich eine „dringliche“ Therapieindikation, kann als fakultativ opportunistische Erkrankung auch ohne Immundefekt auftreten. Es kann vertretbar sein, bei einem TBC-Patienten mit guten CD4-Zellen noch mit ART zu warten (Tabelle 5.4).

Tabelle 5.4: Patientenbeispiel, bei dem ein an Leitlinien orientiertes Vorgehen zu inzwischen gut zwölf Jahren Über-Therapie geführt hätte. K.A. = keine Angabe

		CD4 (%)	Viruslast
Mai 95	Lungentuberkulose (= AIDS)	330 (27)	k.A.
Feb 96	Ende der Tuberkulosetherapie	437 (29)	k.A.
	Patient lehnt (dringlich angebotene) ART ab		
Okt 97	Patient lehnt (dringlichst angebotene) ART ab	402 (33)	29.500
Okt 00	Patient lehnt (angebotene) ART ab	520 (30)	12.500
Jun 02	Arzt will keine ART mehr anfangen....	521 (29)	7.440
Okt 04	Über ART wird selten geredet...	391 (26)	15.300
Nov 07	Nach den neuen Leitlinien ist der ART-Beginn wieder „im allgemeinen ratsam“	316 (25)	14.500

In den britischen Leitlinien gilt die pulmonale TBC daher auch als mögliche Ausnahme bzw. als jene AIDS-Erkrankung, bei der ein ART-Beginn nicht unbedingt gefordert wird. Eine weitere Ausnahme kann nach unserer Erfahrung auch ein kutanes Kaposi-Sarkom sein, das bei geringer Ausprägung und fehlender Progression bei guten CD4-Zellen mitunter auch zunächst lokal behandelt und engmaschig kontrolliert werden kann.

Andererseits sind vergleichsweise harmlose Marker-Erkrankungen wie ein Mundsoor oder eine orale Haarleukoplakie immer auch Warnhinweise dafür, dass mit dem Immunsystem etwas nicht stimmt. Oft sind sie die Vorboten ernster Erkrankungen. In diesen Fällen ist es ratsam, dem Patienten eine Therapie nahe zu legen, auch wenn die CD4-Zellen vielleicht noch etwas anderes sagen. Das gilt auch für konstitutionelle oder kognitive Störungen. Ein Patient, der neuerdings über Konzentrationsstörungen klagt, könnte, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind, erste kognitive Defizite durch HIV entwickeln. Neuropsychologische Veränderungen sind schon bei sonst asymptomatischen Patienten zu beobachten (Review: McArthur 2005).

Wie schnell muss bei bereits akut an AIDS erkrankten Patienten mit der ART begonnen werden? Antwort: Wahrscheinlich schnell. Bislang zogen es viele Behandler vor, sich zunächst nur der akuten Erkrankung 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 dürfte nun allerdings zu einem Umdenken führen (Zolopa 2008). In ACTG A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten opportunistischen Infektion (OI, zu 63 % Pneumocystis-Pneumonien, 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 antiretroviralen Therapie, die „verzögert“ behandelte Gruppe nach 45 Tagen. Trotz dieser vergleichsweise kurzen Zeitspanne von nicht

einmal fünf Wochen traten nach Ende des Beobachtungszeitraums von 48 Wochen deutliche Unterschiede zutage: in der Gruppe der sofort behandelten Patienten traten signifikant weniger Todesfälle bzw. neue AIDS-Fälle auf. Zudem stiegen die CD4-Zellen schneller und eindrücklicher. 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, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Asymptomatische Patienten, unter 200 CD4-Zellen/ μ l

Leider stellen sich relativ viele Patienten sehr spät im Verlauf der Infektion vor. Nach den Daten der Schweizer Kohorte hat etwa ein Drittel weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l bei der ersten Messung, etwa 10 % sogar weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l (Wolbers 2008). Bei diesen Patienten besteht wie bei symptomatischen Patienten eine eindeutige Therapieindikation. 200 CD4-Zellen/ μ l sind ein Wert, der möglichst nicht unterschritten werden sollte – das Risiko schwerer Komplikationen steigt dann deutlich (Mellors 1997, May 2007). Für Patienten mit CD4-Zellen von gerade noch 200/ μ l und hoher Viruslast liegt das AIDS-Risiko für die nächsten sechs Monate teilweise bereits deutlich über 10 % (Phillips 2004). Man ist daher gut beraten, es nicht soweit kommen zu lassen. Nicht immer ist die erste AIDS-Erkrankung gut behandelbar. Wenn eine PML oder eine CMV-Retinitis auftreten, sind oft bleibende gesundheitliche Schäden die Folge.

Zudem bleibt das AIDS-Risiko auch nach Therapiebeginn deutlich erhöht (siehe auch Tabelle 5.3). In einer Analyse von therapienaiven Patienten dreier großer europäischer Kohortenstudien wurden bei weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l zum Therapiebeginn 8,3 neue AIDS-Fälle pro 100 Patiententjahre beobachtet – bei mindestens 350 CD4-Zellen/ μ l waren es 1,8/100 Patiententjahre. 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 zu Therapiebeginns und den AIDS- und Todesraten (Cozzi-Lepri 2001, Kaplan 2003, Palella 2003). Je niedriger die CD4-Zellen, umso höher bleibt auch in der Folgezeit das Risiko (May 2007). Bei besonders niedrigen Werten (unter 25 CD4-Zellen/ μ l) ist auch sechs Jahre nach ART-Beginn (und wahrscheinlich noch länger) ein erhöhtes Risiko zu erkennen (ART Cohort Collaboration 2007).

Asymptomatische Patienten, 200-350 CD4-Zellen/ μ l

Auch bei dieser Patientengruppe empfehlen die meisten Leitlinien inzwischen eindeutig einen Therapiebeginn. Wenngleich randomisierte Studien fehlen und das Erkrankungsrisiko insgesamt eher gering ist - langfristig und gerade bei hoher Viruslast ist das AIDS-Risiko eben auch hier nicht auszuschließen. Man sollte sich nicht in Sicherheit wiegen. Wir haben Patienten gesehen, die bei 200-350 CD4-Zellen/ μ l ein Kaposi-Sarkom, eine PML oder ein Lymphom entwickelt haben.

Um einen groben Anhaltspunkt für das individuelle Risiko zu bekommen, genügt wieder ein Blick in den bereits oben beschriebenen Kalkulator (May 2007): Ein 45-jähriger, asymptomatischer Patient mit 200-350 CD4-Zellen/ μ l, einer Viruslast von unter 100.000 Kopien/ml und ohne Drogenkonsum hat nach Beginn einer anti-retroviralen Therapie ein AIDS/Sterbe-Risiko von 3,1 % nach einem Jahr, nach fünf

Jahren von 8,7 %. Bei über 350 CD4-Zellen/ μ l zu Therapiebeginn 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 Zeiten gut verträglicher antiretroviraler Therapien ist ein Risiko von 1-2 %, an AIDS zu erkranken oder zu sterben, durchaus relevant geworden. Ist an Lebensqualität wirklich so viel 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 wirklich an Langzeittoxizitäten eingespart? Klar ist zudem: je weniger Sorge man um Langzeitnebenwirkungen haben muss, umso eher wird man ART in Zukunft einsetzen.

Argumente für einen früheren Therapiebeginn lieferte kürzlich auch SMART, eine großen Strategiestudie, in der fast 6000 Patienten ursprünglich randomisiert worden waren, die Therapie unverändert fortzuführen oder zu unterbrechen (Schwellenwerte für die Therapiepause mindestens 350, für Wiederaufnahme 250 CD4-Zellen/ μ l). Das Studiendesign von SMART hatte auch die Aufnahme von therapienaiven oder länger nicht mehr behandelten Patienten erlaubt. Eine Analyse dieser Subgruppe (478 Patienten) zeigte ein erhöhtes Risiko für AIDS/Todesfälle in der Gruppe jener Patienten, die erst ab 250 CD4-Zellen mit ART begannen (Emery 2007). Das Risiko war übrigens auch für andere, ernste Nicht-AIDS-Komplikationen erhöht.

Asymptomatische Patienten, über 350 CD4-Zellen/ μ l

Die Grenze von 350 CD4-Zellen/ μ l ist derzeit in vielen Leitlinien die Schwelle, oberhalb der ein Abwarten empfohlen wird.

Allerdings scheint auch oberhalb dieses Wertes schon ein eng mit den CD4-Zellen zusammen hängendes Risiko für AIDS oder Tod zu bestehen. In einer großen britischen Kohorte (> 30.000 Patientenjahre) therapienaiver Patienten betrug das Risiko pro 1000 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.

Auch 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 aus derselben Kohorte (Lichtenstein 2006) betrug es bei 200-349 CD4-Zellen/ μ l 15,9/1000 Personenjahre (350-500 CD4-Zellen/ μ l: 11,5/1000; über 500: 7,5/1000).

Andere Studien fanden keinen Vorteil, wenn oberhalb 350 CD4-Zellen/ μ l begonnen wurde (Sterling 2003).

Eine weltweite, randomisierte Studie zum optimalen Therapiebeginn bei asymptomatischen Patienten mit guten CD4-Zellen ist dringend notwendig. Nach den Erfolgen mit der SMART-Studie (siehe Therapiepausen), ist sie sogar realistisch geworden und aktuell in Planung. In die so genannte START-Studie sollen weltweit rund

3.000 Patienten mit mehr als 500 CD4-Zellen/ μ l aufgenommen werden. 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 relativen Werte (Prozente), 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!

Konsequenzen im weiteren Verlauf

In der Diskussion um den Therapiebeginn wird oft argumentiert, dass ein später Beginn nicht nur ein höheres Progressionsrisiko bedeutet, sondern dass auch der virologische und immunologische Therapieerfolg gefährdet ist. Im Folgenden wird die Datenlage zu dieser Frage zusammengefasst.

Virologischer Therapieerfolg bei ungünstiger Ausgangslage

Auf den ersten Blick haben viele Kohorten-Studien demonstriert, dass das virologische Ansprechen schlechter ist, wenn die CD4-Zellen zum Therapiebeginn niedrig sind und die Viruslast hoch ist (Miller 1999, Chaisson 2000, Yamashita 2001, Palella 2003, Wood 2005). In einer Metaanalyse von 30 prospektiven Studien war die Baseline-CD4-Zellzahl ebenfalls wichtig für den virologischen Therapieerfolg (Skowron 2001). Es erscheint simpel – je höher die Viruslast und je niedriger die

CD4-Zellen, umso schlechter der virologische ART-Erfolg. Verfechter des frühen Therapiebeginns, die diese Daten oft zitieren, vergessen drei wesentliche Aspekte:

Erstens gilt dies nicht für einige Kohorten, in denen zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten differenziert wurde (Cozzi-Lepri 2001, Phillips 2001, Le Moing 2002). Da in den obigen Studien meist ein großer Teil NRTI-vortherapierter Patienten in die Analyse einbezogen wurde, bedeutet der vermeintlich prädiktive Wert von Viruslast und CD4-Zellen zur Baseline vor allem eines: wenn eine Mono- oder Duotherapie schon wackelt, gerät später auch der virologische Erfolg einer Dreifachtherapie ins Wanken. Eine vorherige NRTI-Therapie war in vielen Kohorten ein Risikofaktor für virologisches Therapieversagen (Chaisson 2000, Le Moing 2002). Auch in der HOPS-Kohorte war gerade für einen langfristigen Therapieerfolg die fehlende Vorbehandlung entscheidend (Holmberg 2003). Eine NRTI-Vorbehandlung ist heute eine Rarität, zudem sind moderne ART-Regime so effektiv, dass auch bei hochvirämischen Patienten hohe Ansprechraten erzielt werden.

Zweitens ist das relative Risiko für ein virologisches Versagen oft nur bei massiver Immunsuppression (unter 50 CD4-Zellen/ μ l) oder sehr hoher Viruslast (über 100.000 Kopien/ml) erhöht. Bei Werten oberhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l oder einer Viruslast bis 100.000 Kopien/ml waren meist keine Unterschiede feststellbar.

Drittens berücksichtigten nur wenige Studien die Compliance. Sie kann schlecht gemessen werden, ist aber für das virologische Ansprechen entscheidend (Le Moing 2002, Wood 2004). Es ist denkbar, dass ein Patient, der bei 30 CD4-Zellen/ μ l überstürzt eine Therapie beginnt (und vermutlich erst kurz zuvor, oft erst nach der Manifestation von AIDS, zum Arzt gegangen ist) ein anderes Bewusstsein von Krankheit und Gesundheit hat und weniger compliant ist als jemand, der bereits mit noch guten CD4-Zellen Rat bei einem HIV-Behandler sucht und schließlich nach längerer Überlegung eine Therapie beginnt. Dass diese Patienten in unterschiedlichem Maße von einer Therapie profitieren, ist zumindest vorstellbar.

Fazit: Dass sich die Viruslast eines therapienaiven, complianten Patienten mit schlechten CD4-Zellen und hoher Viruslast tatsächlich schlechter absenken lässt als bei besserer Ausgangslage, ist in Zeiten moderner Therapien fraglich.

Immunologischer Therapieerfolg bei ungünstiger Ausgangslage

Viele Faktoren können den Anstieg der CD4-Zellen beeinflussen: Lebensalter, Thymusgröße bzw. das Ausmaß der Thymusdegeneration. Aber spielt auch die CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn eine Rolle? Mehrere Kohorten fanden keine Assoziation (Cozzi-Lepri 2001, Pezzotti 2001, Yamashita 2001). Allerdings zeigte sich, dass zwar die absoluten Anstiege bei niedrigen CD4-Zellen ähnlich gut sind, das Niveau aber kontinuierlich schlechter bleibt. Die Immunrekonstitution ist bei schlechter Ausgangslage selten vollständig – je schlechter das Immunsystem, umso unwahrscheinlicher wird eine komplette Erholung (Garcia 2004). In der Schweizer Kohorte waren niedrige CD4-Zellen ein Risikofaktor, um nach vier Jahren nicht 500 CD4-Zellen/ μ l zu erreichen (Kaufmann 2005).

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 (Gorochov 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/μl angestiegen sind? Die klinischen Beobachtungen sprechen – zumindest kurzfristig – eine andere Sprache.

Literatur zum Therapiestart

- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18043315>
- Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 1997;277:1962-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9200638>
- Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12:F131-F135. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708403>
- Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. *JAMA* 2000; 284:3128–29.
- Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679-686. <http://hiv.net/link.php?id=12957089>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
- Emery S and the SMART Study Group and INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART; a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. Abstract WEPEB018, 4th IAS 2007, Sydney.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15167289>
- 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, Kereveru A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of CD4 repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 215-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577624>
- Holmberg SD, Hamburger ME, Moorman AC, Wood KC, Palella FJ Jr. Factors associated with maintenance of long-term plasma HIV virus RNA suppression. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 702-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942404>
- Hulgan T, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16107946>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130408>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16007534>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>
- Le Moing V, Chene G, Carrier MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125881>
- 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.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17502729>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890831>
- McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005, 4:543-55.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182471>
- Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. *J Infect Dis* 1999, 180:530-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395876>
- Mocroft A, Phillips AN, Lundgren JD. HIV survival benefit associated with earlier antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2004, 140:578-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15068990>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12693863>
- Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26:473-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391168>
- Phillips A. CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090829>
- Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007;21:1717-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=17690569>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
- Skowron G, Street JC, Obbe EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 28: 313-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11707666>

33. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11698698>
34. Wolbers M, Bucher H, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of ART in the Swiss HIV cohort study. Abstract 806, 15th CROI 2008, Boston.
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076240>
36. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy? *JAIDS* 2005;38:289-295. <http://amedeo.com/lit.php?id=15735446>
37. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001, 15:735-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371688>
38. Zolopa A, Andersen J, Komarow L, et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI 2008, Boston.

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 mindestens 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 Januar 2008) sinnvolle Primärtherapien sind in der Tabelle 6.1 aufgeführt. Darüber hinaus sind selbstverständlich noch zahlreiche andere Kombinationen möglich und auch 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		NNRTI/PI
TDF + FTC		Lopinavir/Ritonavir
ABC + 3TC*	plus entweder	Fosamprenavir/Ritonavir
		Saquinavir/Ritonavir
		Efavirenz**
		Nevirapin***
Alternativen:		
AZT + 3TC		
TDF + 3TC****		

* mit NNRTIs ohne HLA-Typisierung wegen Allergien evtl. problematisch

** Vorsicht bei Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere Kinderwunsch (Teratogenität)

*** Vorsicht bei hohen CD4-Zellen (Frauen > 250, Männer > 400/μl) wegen Hepatotoxizität

**** überzeugende Daten nur in Kombination mit Efavirenz

Primärtherapie praktisch – wichtige Regeln

Die gängigen Primärtherapien bestehen aus jeweils zwei NRTIs, kombiniert mit entweder einem geboosterten PI oder einem NNRTI. Eine eindeutige 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.

Praktische Tips für die erste Therapie

- Der erste Schuss muss 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 imstande 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 duotherapeutisches "Einschleichen"!
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine klinische Studie in Frage kommt! Die Patienten dazu ermutigen!

Was vorab geklärt werden sollte

Einnahmemodalitäten, Adhärenz

Kann der Patient selbstständig Medikamente einnehmen? Hat er verstanden, dass er die ART dauerhaft nehmen muss? Was ist angesichts der beruflichen, sozialen Situation realistisch? Wie regelmäßig lebt, schläft, isst er? Für Drogenabhängige ist es oft realitätsfern, mehrfach am Tag Tabletten einzunehmen. Für sie eignen sich Once-Daily-Regime (Staszewski 2000) zusammen mit der Substitution als DOT (Directly Observed Therapy) oder DAART (Directly administered antiretroviral the-

rapy). Durch DAART lässt sich das Ansprechen wahrscheinlich deutlich verbessern (Altice 2007).

Zu beachten ist allerdings, dass gerade bei den einfach einzunehmenden NNRTIs die Resistenzbarriere niedrig ist. Studien wie FIRST haben gezeigt, dass das Resistenz-Risiko unter NNRTIs im Gegensatz zu geboosterten PIs bei schlechter Adhärenz deutlich steigt (Gardner 2008). Deshalb kann es sinnvoll sein, bei bereits vorab erkennbaren Compliance-Problemen mit einem geboosterten PI anzufangen. Wenn die ART dann nicht korrekt eingenommen oder unterbrochen wird, ist das Risiko irreversibler Resistenzen relativ gering.

Für viele Patienten sind Pillenzahl oder Auflagen bei der Nahrungsaufnahme entscheidend. Die Bandbreite der empfohlenen Primärtherapien reicht von 2 bis 7 Pillen pro Tag (Cave: die Kombi-Tablette Atripla[®] mit einer Pille pro Tag ist nicht uneingeschränkt für die Primärtherapie zugelassen). Für einige Patienten ist es inakzeptabel, Pillen zu bestimmten Zeiten zu fettreicher Nahrung einnehmen zu müssen. Patienten sind heute anspruchsvoller als früher. Zu Recht. Alternativen gibt es genug. Sogar Größe oder Konsistenz der Pillen können ein Problem sein. Es ist wichtig, all dies 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 Wochen oder ein paar Monate, sondern um Jahre, wahrscheinlich sogar Jahrzehnte.

Begleiterkrankungen

Vor Therapiebeginn müssen Begleiterkrankungen abgeklärt werden (genaue Befragung, Untersuchung). Ihre Kenntnis ist wichtig für die weitere Auswahl der Medikamente (siehe Tabelle 6.2). Beispiele: Einem Patienten mit Diarrhoen sollte man eher kein Fosamprenavir oder Lopinavir geben. Vorsicht bei Nierenerkrankungen mit Tenofovir oder Indinavir! Bei Pankreatitis oder Polyneuropathien sind DDI und D4T kontraindiziert, sie haben in der Primärtherapie aber ohnehin nichts mehr zu suchen. Ein (noch nicht insulinpflichtiger) Diabetes mellitus kann durch PIs erst insulinpflichtig werden. Neu sind Berichte zu einer vermehrten Inzidenz von Myokardinfarkten unter Abacavir und DDI, über deren Ursache bzw. Kausalität aktuell nur spekuliert werden kann (Sabin 2008).

Auch Lebererkrankungen bzw. chronische Hepatitiden sollten beachtet werden. Das Risiko einer schweren Hepatotoxizität unter Nevirapin oder Ritonavir ist dann erhöht (Den Brinker 2000, 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 FTC (nicht gleichzeitig!) und Tenofovir nutzen. Obgleich die Datenlage noch nicht eindeutig ist, sollten zwei HBV-wirksame Medikamente in die ART integriert werden, um der Resistenzentwicklung vorzubeugen.

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 PIs (dagegen günstig: 3TC, FTC, Tenofovir!)
Replikative Hepatitis C	Nevirapin, geboosterten PIs
Aktiver Drogenkonsum, Substitution	NNRTIs, Ritonavir
Anämie	AZT, evtl. auch 3TC
Arterieller Hypertonus	Indinavir
Chronische Diarrhoen, Darmerkrankungen	Lopinavir, Fosamprenavir, Nelfinavir
Diabetes mellitus	PIs
Myokardinfarkt	PIs, Abacavir, DDI, (evtl. günstig: Nevirapin)
Nierenerkrankungen	Tenofovir, Indinavir
Pankreatitis	DDI
Polyneuropathie	D4T, DDI
Psychosen, andere ZNS-Erkrankungen	Efavirenz

Interaktionen mit Medikamenten und Drogen

Interaktionen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Kombination. Zu unterscheiden sind Interaktionen der antiretroviralen Substanzen untereinander und Interaktionen mit einer möglichen Begleitmedikation (siehe *Interaktionen*, Seite 767). Dazu ist oft nur wenig bekannt. Wie groß der Forschungsbedarf auf diesem Gebiet ist, mag eine Studie verdeutlichen, in der die Interaktionen von ART und Statinen untersucht wurden. Bei Messungen an gesunden Probanden erhöhten sich bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir bzw. Saquinavir die Plasmaspiegel von Simvastatin um 3.059 % (Fichtenbaum 2002). Es gibt inzwischen zahlreiche Berichte schwerer Rhabdomyolysen unter Simvastatin bzw. Atorvastatin und PIs wie Atazanavir, Lopinavir oder Nelfinavir (Hare 2002, Mah 2004, Schmidt 2007).

Zahlreiche 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 gleichzeitige 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*, Seite 691.

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.

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!) notwendig, sollte man mit AZT vorsichtig sein. Das Gleiche gilt für Dapson und Cotrimoxazol. Bei einer Hepatitis C-Behandlung mit Interferon und Ribavirin ist DDI unbedingt zu vermeiden, nach Möglichkeit auch AZT und D4T. Bei potentiell nephrotoxischen Substanzen ist vor allem bei Tenofovir und Indinavir 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 Nevirapin, Efavirenz, Abacavir (und evtl. Fosamprenavir). Auf diese antiretrovirale 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.

Welche Substanzklassen verwenden?

Derzeit gängige Primärtherapien enthalten zwei NRTIs plus entweder einen PI oder einen NNRTI. Beide Strategien senken das AIDS-Risiko etwa gleich deutlich (Olson 2005). Ein dritter NRTI (Triple-Nuke) wird nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Alle anderen Kombinationen sind experimentell und außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt. Zu Vorteilen und Problemen der Strategien siehe Tabelle 6.3.

Tabelle 6.3: Vorteile und Nachteile bei der Auswahl der Substanzklassen

2 NRTIs + PI	2 NRTIs + NNRTI	Triple-Nuke (selten)
↑ umfangreiche Daten zu klinischen Endpunkten und zu deutlich immunsupprimierten Patienten	↑ gleichwertige, evtl. sogar bessere VL-Suppression als mit PI	↑ geringe Pillenzahl, einfache Dosierung
↑ Langzeitergebnisse vorhanden	↑ geringe Pillenzahl. Once Daily möglich	↑ lässt diverse Optionen offen
↑ hohe genetische Resistenz-Barriere	↑ lässt Optionen für PIs offen	↑ wenig Interaktionen
↓ höhere Pillenzahl, teilweise strenge Einnahmever-schriften, Once Daily meist nicht zugelassen	↓ klinischer Effekt nicht eindeutig bewiesen (nur Surrogatmarker-Studien)	↓ weniger wirksam, bei hoher Viruslast und v.a. bei TDF-haltiger Triple-Nuke-Therapie
↓ häufig Interaktionen	↓ wenig Daten bei massiver Immunsuppression	↓ Once Daily mit AZT nicht möglich
↓ 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	↓ Evtl. erhöhte mitochondriale Toxizität bei drei NRTIs

Studien, in denen diese Strategien direkt miteinander verglichen wurden, gibt es nur wenige. Die meisten der dort getesteten Kombinationen werden außerdem nicht mehr verwendet, so dass die Aussagekraft begrenzt ist. Dies gilt zum Beispiel für die Atlantic-Studie (van Leeuwen 2003) oder die CLASS-Studie (Bartlett 2004), aber auch einige andere (Gerstoff 2003).

In ACTG 5142 wurde mit Lopinavir/r ein geboosterter PI gegen den NNRTI Efavirenz randomisiert (Riddler 2006). In dieser dreiarmligen US-Studie erhielten 753 therapienaive Patienten zu zwei frei wählbaren NRTIs (meist 3TC plus AZT, TDF oder D4T-XR) entweder Lopinavir/r oder Efavirenz, ein dritter Arm erhielt eine NRTI-freie Therapie aus Lopinavir/r und Efavirenz. Für viele Beobachter, die eher ein Kopf-an-Kopf-Rennen erwartet hatten, kamen die Resultate (Tabelle 6.4) überraschend: Efavirenz war effektiver als Lopinavir/r. Nach 96 Wochen waren immerhin 12 % mehr mit EFV+NRTIs unter 50 Kopien/ml als unter LPV/r+NRTIs - der NRTI-freie Arm lag in etwa dazwischen. Obwohl unter EFV+NRTIs die Rate virologischen Versagens niedriger war: wenn die ART versagte, lagen häufiger Resistenzen vor als in den LPV/r-Armen, zudem stiegen die CD4-Zellen unter LPV/r stärker an als unter EFV. Überraschend war das recht gute Abschneiden des NRTI-freien Armes. Vereinfacht zeigt ACTG 5142, dass NNRTIs möglicherweise etwas effektiver als geboosterter PIs, weil sie etwas besser vertragen werden. Resistenzen treten allerdings rascher auf als unter geboosterter PIs. Zu ähnlichen Ergebnissen kam mit FIRST unlängst auch eine andere große Studie (Gardner 2008).

Tabelle 6.4: ACTG 5142 – wesentliche Ergebnisse nach 96 Wochen (Riddler 2006)

Arm	Kein Therapieversagen*	Fortsetzung der Therapie	< 50 (< 200) Kopien/ml	CD4-Anstieg, Zellen/ μ l
EFV + 2 NRTIs	76 %	60 %	89 % (93 %)	241
LPV/r + 2 NRTIs	67 %	54 %	77 % (86 %)	285
EFV + LPV/r	73 %	61 %	83 % (92 %)	268

* definiert als Viruslast > 200 Kopien/ml oder Abfall < 1 Logstufe nach 32 Wochen oder Änderung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen

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 („cross trial comparisons“). Diese werden als Marketing-Strategie gerne den Behandlern vorlegt, um die 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 % - wohlgemerkt bei therapienaiven Patienten, unter ein und der selben Kombination. Auch die Nebenwirkungsraten unterschieden sich erheblich. Heterogene Patientenpopulationen und Studiendesigns (z.B. Definition des Therapieversagens), aber auch Therapie-Erfahrung der Behandler oder Adhärenz tragen zu solchen Unterschieden bei (Hoffmann 2007).

Im Folgenden werden verschiedene Strategien in der Primärtherapie genauer besprochen. Dazu zählen:

1. Zwei NRTIs plus ein NNRTI
2. Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer
3. Drei oder vier NRTIs („Triple-Nuke“, „Quadruple-Nuke“)
4. Once-Daily-Kombinationen
5. Experimentelle Kombinationen („Nuke Sparing“, intensivere Ansätze)
6. 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 und vermutlich sogar besser. In zahlreichen randomisierten Studien schnitten die NNRTIs gut ab: So haben sich Efavirenz-basierte Therapien gegenüber Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir/r oder Triple-Nuke als überlegen erwiesen (Staszewski 1999, Robbins 2003, Gulick 2004, Bartlett 2004). Nevirapin-basierte Therapien waren mindestens gleichwertig mit Nelfinavir, Indinavir und besser als Triple-Nuke (Podzamczar 2002, van Leeuwen 2003).

Neuere Studien wie ACTG 5142 oder FIRST scheinen die Überlegenheit der NNRTIs noch zu untermauern (MacArthur 2006, Riddler 2006). Vorteile sind zudem eine niedrige Pillenzahl und die gute Verträglichkeit. 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. Nicht selten sind Allergien. Nevirapin muss eingeschlichen werden, Vorsicht ist bei immunkompetenten Patienten 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).

TDF+FTC plus Efavirenz: ist derzeit eine der meistverwendeten Kombinationen. In der 934-Studie war sie effektiver, weil verträglicher als AZT+3TC+Efavirenz (Gallant 2006, Arribas 2008). Seit kurzem gibt es sie als Atripla[®] in einer einzigen Tablette. Obgleich die Bioequivalenz mit den Einzelsubstanzen gezeigt wurde (Mathias 2006), ist die Zulassung von Atripla[®] beschränkt auf Patienten "mit einer Virussuppression der HIV-1 RNA-Werte von < 50 Kopien/ml bei ihrer derzeit angewendeten antiretroviralen Kombinationstherapie für einen Zeitraum von mehr als drei Monaten...bei Patienten darf während einer früheren antiretroviralen Therapie kein virologisches Versagen aufgetreten sein, und es muss vor Beginn der ersten antiretroviralen Behandlung sicher sein, dass sie keine Virusstämme mit Mutationen beherbergt haben, die eine signifikante Resistenz gegenüber einem der drei Bestandteile von Atripla[®] verursachen." Angesichts der beachtlichen Kosten und möglicher Regresse sollte man die Indikation beachten, zumal TDF+FTC (als Truvada[®]) und Efavirenz (Sustiva[®]) einzeln lediglich eine Pille mehr pro Tag bedeuten.

TDF+FTC plus Nevirapin: Wird als gut verträgliche Alternative mit geringer Langzeittoxizität sehr häufig verwendet, allerdings gibt es weniger Daten als zu Efavirenz. In einer kleinen italienischen Studie fand sich eine erhöhte Rate an Resistenzen (Lapadula 2008). Momentan wird die Kombination in der großen ARTEN-Studie gegen TDF+FTC+Atazanavir/r getestet. Nevirapin sollte nicht einmal pro Tag gegeben werden: In der noch unvollständig publizierten Daufin-Studie wurde unter TDF+FTC+Nevirapin OD vermehrt Therapieversagen beobachtet (Rey 2007, Clotet 2008). Das gleiche gilt übrigens auch für TDF+3TC+Nevirapin OD (Towner 2004).

TDF+3TC plus Efavirenz: In der doppelblind randomisierten 903-Studie war diese Kombination virologisch so effektiv wie D4T+3TC+Efavirenz, allerdings deutlich weniger toxisch (Gallant 2004). Überzeugende Langzeitdaten über 6 Jahre liegen vor (Cassetti 2007). Die Kombination wird allerdings selten verwendet, da für TDF+3TC im Gegensatz zu TDF+FTC(+Efavirenz) keine Kombinationspräparate verfügbar sind und es keinen rationalen Grund gibt, 3TC statt FTC zu nehmen.

ABC+3TC plus Efavirenz (oder Nevirapin): Nach Einführung der HLA-Typisierung, durch die eine Abacavir-HSR sicher vermieden werden kann, ist diese Kombination ebenfalls eine Option für die Primärtherapie. Vor allem ABC+3TC+Efavirenz sind bereits in vielen großen randomisierten Studien erfolgreich getestet worden, darunter CNA30024 (DeJesus 2004), ZODIAC (Moyle 2004) und ABCDE (Podzamczar 2006). Zu ABC+3TC+Nevirapin gibt es dagegen kaum Daten: da sowohl Abacavir als auch Nevirapin nicht selten allergische Reaktionen verursachen, die klinisch oft nur schlecht voneinander unterscheidbar sind, war diese Kombination bislang eher als ungünstig eingestuft worden. Mit der HLA-Typisierung könnte sich dies ändern.

AZT+3TC plus Efavirenz oder Nevirapin: diese Regime zählten lange zu den am häufigsten verwendeten Kombinationen 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 deutlich kompromittiert (Gallant 2006, Arribas 2008). Ein immer wichtigeres Argument gegen diese Kombinationen ist neben der Langzeittoxizität auch die Tatsache, dass AZT zweimal täglich eingenommen werden muss – Once-Daily ist nicht möglich.

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 Robustheit geboosterter PIs gegenüber viralen Resistenzen favorisieren viele Experten diese Kombinationen auch heute noch als Primärtherapie, vor allem bei hochvirämischen AIDS-Patienten. Ob dadurch ein Vorteil besteht, ist indes nicht bewiesen. Nachteile PI-haltiger Primärtherapien sind die höheren Pillenzahlen und häufig auch gastrointestinale Nebenwirkungen – beides erschwert die Compliance. Zu den gängigsten Kombinationen:

TDF+FTC oder ABC+3TC plus Lopinavir/r: Gelten in vielen Leitlinien als zu bevorzugende Kombinationen. Für TDF+FTC+Lopinavir/r gibt es mehr Daten, allerdings fand die HEAT-Studie keine relevanten Unterschiede zu ABC+3TC+Lopinavir/r (Smith 2008). Die Resistenzbarriere dieser Primärtherapien ist hoch - bislang wurden kaum Resistenzen beschrieben. Nach KLEAN, GEMINI, CASTLE oder ARTEMIS sieht es allerdings so aus, als wäre Lopinavir/r mit entweder TDF+FTC oder ABC+3TC in der Primärtherapie nicht effektiver als andere geboosterte PIs mit diesen NRTIs (Eron 2006, Walmsley 2007, Clumeck 2007, Molina 2008). Laut ACTG 5142 könnte es Efavirenz sogar unterlegen sein (Riddler 2006). In den USA ist Lopinavir/r bei unbehandelten Patienten seit 2005 für die Einmalgabe zugelassen. Die Daten zur Gleichwertigkeit sind allerdings etwas widersprüchlich. Einige ergaben eine vergleichbare Effektivität und Verträglichkeit (Molina 2007, Gathe 2008), andere lieferten Hinweise für eine doch etwas schwächere Wirkung der Einmalgabe (Clumeck 2007, Mildvan 2007).

ABC+3TC (oder TDF+FTC) plus Fosamprenavir/r: Haben sich in den NEAT- und SOLO-Studien als gut wirksam erwiesen (Gathe 2004, Rodriguez-French 2004). In KLEAN waren keine Unterschiede gegenüber Lopinavir/r zusehen, und zwar auch nicht bei der Verträglichkeit: Diarrhoen oder Cholesterinerhöhungen waren nicht seltener (Eron 2006). Wir würden bei Fosamprenavir/r einen Backbone aus ABC+3TC empfehlen, da die Datenlage dazu am besten ist. Wahrscheinlich sind aber auch andere NRTIs möglich. In ALERT war Fosamprenavir/r etwa so effektiv wie Atazanavir/r, bei einem Backbone aus TDF+FTC (Smith 2006).

TDF+FTC plus Saquinavir/r: Saquinavir war (damals kombiniert mit AZT+DDC) der erste PI, für den ein Überlebensvorteil gezeigt wurde (Stellbrink 2000). Zu AZT-Backbones gibt es mehr Daten als zu TDF-haltigen. In der relativ kleinen GEMINI-Studie war Saquinavir/r bei einem Backbone aus TDF+FTC allerdings nicht schlechter als Lopinavir/r (Walmsley 2007). Diese Daten führten dazu, dass Saquinavir/r in vielen Leitlinien zumindest wieder als Alternative gilt. In den

Deutsch-Österreichischen Empfehlungen wurde es für die Primärtherapie sogar als gleichberechtigt neben Lopinavir/r und Fosamprenavir/r eingestuft.

3. Drei oder vier NRTIs – „Triple-Nuke“ oder „Quadruple-Nuke“

Reine Nuke-Therapien haben Vorteile: Wenig Pillen, wenig Interaktionen, keine PI- oder NNRTI-typischen Nebenwirkungen und die Tatsache, dass alle anderen Substanzklassen für später aufgespart werden. Entscheidender Nachteil ist, dass Triple-Nuke virologisch schwächer ist als divergente Kombinationen aus mehreren Substanzklassen. Bei Quadruple-Nuke scheint dies nicht der Fall zu sein, allerdings haben reine Nuke-Therapien mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität der NRTIs inzwischen deutlich an Attraktivität verloren.

AZT+3TC+ABC: In einer Tablette Trizivir[®] (zweimal täglich) als klassische Triple-Nuke-Therapie nicht so potent wie divergente Kombinationen. Zwar hielt Trizivir[®] noch einigermaßen mit ungeboosterten PIs (+ 2 NRTIs) wie Nelfinavir, Atazanavir oder Indinavir mit (Staszewski 2001, Matheron 2003, Kumar 2006), doch spätestens seit ACTG 5095 gilt Trizivir[®] nicht mehr als gleichberechtigte Primärtherapie (Gulick 2004). In dieser doppelblind randomisierten Studie war es eindeutig schwächer als AZT+3TC+Efavirenz.

AZT+3TC+TDF: Wir selbst machten retrospektiv gute Erfahrungen mit diesem Ansatz (Mauß 2005). Offenbar ist das Thymidin-Analogon AZT aufgrund der unterschiedlichen Resistenzpfade protektiv für Tenofovir-assoziierte Mutationen (Rey 2006, siehe auch *Resistenzen*, Seite 329). Allerdings fehlen größere Studien.

AZT+3TC+ABC+TDF: Einige Studien berichteten von niedrigen virologischen Versagerraten unter einer solchen Quadruple-Nuke-Therapie (Moyle 2006, Elion 2006, Ferrer 2007, Gulick 2007). Der Ansatz scheint recht vielversprechend zu sein (Review: Stürmer 2007). Allerdings war bislang keine Studie ausreichend gepowert, um eine vergleichbare Wirkung mit einer divergenten Therapie zu zeigen. Über die Langzeittoxizität und –wirksamkeit ist zudem noch wenig bekannt.

TDF+3TC+ABC/DDI: sollten vermieden werden (Jemsek 2004, Gallant 2005, Khanlou 2005). In bis zu 49 % 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“ (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005).

Fazit: Es fällt derzeit schwer, für reine NRTI-Therapien als Primärtherapie die Fahne hoch zu halten. Triple-Nuke ist schwächer als divergente Therapien, die Ergebnisse mit einigen TDF-haltigen Therapien sind miserabel. Quadruple-Nuke ist noch zu wenig erforscht. Für reine Nuke-Therapien kommen daher nur noch Patienten mit Compliance-Problemen oder mit interaktionsträchtiger Komedikation (Tuberkulostase, MAC-Therapie, Marcumar) und niedriger Viruslast in Frage. Als Erhaltungstherapie sind reine Nuke-Therapien allerdings noch nicht ganz vom Tisch (siehe folgende Kapitel).

4. Once-Daily-Kombinationen

In den letzten Jahren sind viele Medikamente für die einmal tägliche Gabe („Once Daily“, OD) zugelassen worden (siehe Tabelle 6.5). Viele OD-Primärtherapien sind so möglich geworden. Theoretisch wird von einigen Experten befürchtet, dass OD-Regime hinsichtlich der Resistenzentwicklung ungünstig sind. Wird die Einnahme vergessen, ist gleich ein ganzer Tag verloren. Möglicherweise sind OD-Regime deshalb gerade bei Patienten mit schlechter Compliance problematisch. Sofern sie im Rahmen von DOT-Programmen (directly observed therapy) überwacht werden, können OD-Regime gerade bei diesen Patienten jedoch sehr hilfreich sein (Staszewski 2000, Mitty 2005+2006). In der ACTG 5073-Studie brachte eine DOT mit Lopinavir/r+FTC+D4T-XR allerdings keinen Vorteil, die Einmalgabe täglich war zudem etwas weniger effektiv (Mildvan 2007).

Ob Once-Daily abseits solcher Programme die Compliance per se verbessert, ist nicht geklärt. Nach unserer Erfahrung ist es ein größerer Schritt von drei auf zwei Gaben als von zwei auf eine. Einer Metaanalyse (Claxton 2001) zufolge ist die Compliance bei Once-Daily besser als bei einer dreimal oder viermal täglichen Gabe, nicht jedoch als bei der Zweifachgabe („BID“ im englischen Sprachraum). Zwischen OD und BID scheint es keinen Unterschied zu geben, wenn die BID-Regime einfach sind und gut vertragen werden (Stone 2004).

Patienten wünschen sich zwar oft Once-Daily – aber nur wenn es keine Nahrungsvorschriften gibt und die Pillenzahl klein ist (Moyle 2003). Schon aufgrund der Pillenzahl werden sich daher OD-PI-Kombinationen mit Saquinavir/r, Fosamprenavir/r oder Lopinavir/r trotz recht guter Daten wohl eher nicht durchsetzen (Eron 2004, Ananworanich 2005, Molina 2007, Gathe 2007).

Durch die höheren Maximalspiegel könnte außerdem die Verträglichkeit einiger Substanzen schlechter werden. So führte OD-Lopinavir in der 418-Studie zu mehr Diarrhoen als die zweimalige Gabe (Molina 2007). Once-Daily hat aber nicht nur auf die Maximalspiegel einen Einfluß – die längeren Intervalle zwischen den Einnahmen haben auch zur Folge, dass die Talspiegel sinken, vor allem bei geboosterten PIs. Dies kann bei vorbehandelten Patienten relevant sein (Elston 2004, la Porte 2005), dürfte aber in der Primärtherapie keine große Rolle spielen.

Fazit: Es besteht keineswegs eine zwingende Notwendigkeit, Patienten auf OD-Regime einzustellen. Allerdings sollten Patienten über die Möglichkeit informiert und der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden. Gerade bei Berufstätigkeit mit wechselnden Einsatzzeiten oder unregelmäßiger Lebensführung kann es schwierig werden, zweimal am Tag zu festen Zeitpunkten Medikamente einzunehmen. Aber auch diese Patienten müssen wissen, dass es bei Once-Daily genauso darauf ankommt, die Medikamente pünktlich zu nehmen.

Tabelle 6.5: ART-Zulassungen für Once-Daily (OD) bzw. die Primärtherapie (PT)

Handelsname	Abk., Substanz	Once-Daily?	Bemerkung
Nukleosidische und Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)			
Emtriva®	FTC	Ja	
Epivir®	3TC	Ja	
Retrovir®	AZT	Nein	Definitiv nicht möglich
Videx®	DDI	Ja	Muss nüchtern genommen werden
Viread®	TDF	Ja	
Zerit®	D4T	Nein	D4T-XR kommt wohl nicht mehr
Ziagen®	ABC	Ja	
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)			
Intence®	ETV	Nein	Definitiv nicht möglich, keine Zulassung PT
Rescriptor®	DLV	Nein	Definitiv nicht möglich, keine Zulassung PT
Sustiva®	EFV	Ja	
Viramune®	NVP	Evtl.	Viele Daten, OD-Zulassung geplant
Protease-Inhibitoren (PIs)			
Aptivus®	TPV/r	Nein	Wohl nicht möglich, keine Zulassung PT
Crixivan®	IDV/r	Nein	Wenig Daten
Darunavir®	DRV/r	Evtl.	Studien laufen, keine Zulassung in PT
Invirase 500®	SQV/r	Evtl.	Studien laufen
Kaletra®	LPV/r	Ja	In den USA zugelassen, nicht in Europa
Reyataz®	ATV/r	Ja	Ungeboostert in den USA zugelassen, in Europa noch keine Zulassung PT
Telzir®	FPV/r	Ja	In den USA zugelassen, nicht in Europa
Viracept®	NFV	Nein	Kaum Daten
Entry-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren			
Celsentri®	MVC	Nein	Keine Zulassung in PT
Fuzeon®	T-20	Nein	Definitiv nicht möglich, keine Zulassung PT
Isentress®	RGV	Nein	Keine Zulassung in PT
Kombinationspräparate			
Atripla®	TDF+FTC+EFV	Ja	Eingeschränkte Zulassung in PT
Combivir®	AZT+3TC	Nein	Definitiv nicht möglich wegen AZT
Kivexa®	3TC+ABC	Ja	
Trizivir®	AZT+3TC+ABC	Nein	Definitiv nicht möglich wegen AZT
Truvada®	TDF+FTC	Ja	

5. Experimentelle Kombinationen

Antiretrovirale Therapien müssen noch einfacher, verträglicher und effektiver werden. Zwar haben sich mit Integrase- und Entry-Inhibitoren neue Optionen aufgetan, aber auch an der klassischen ART wird weiter geforscht. Zwei Ansätzen galt bislang das größte Interesse: Kombinationen, die auf NRTIs verzichten (Nuke-Sparing), und so genannte Induktionstherapien, also intensive Kombinationen mit mehr als drei Substanzen oder aus drei Wirkstoffklassen.

„Nuke-Sparing“

Klassische ART-Regime enthalten als „Rückgrat“ jeweils zwei NRTIs („Nuke-Backbone“). Dies ist vor allem 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 (siehe Tabelle 6.6). Zu unterscheiden ist zwischen der divergenten Strategie aus einem NNRTI und einem geboosterten PI sowie der Doppel-PI-Strategie.

Einige Studien an vorbehandelten Patienten haben Nuke-Sparing bereits mit Erfolg getestet (siehe *Wann eine ART umstellen*, Seite 218), und auch in der Salvage-Therapie werden Doppel-PI-Kombinationen untersucht.

Aber in der Primärtherapie? Die bisherige Studienlage ist in der Tabelle 6.6 zusammengefasst. Wie dort ersichtlich, sind die Studien bislang sehr klein. Die erste große Studie, die überzeugende Daten zu Nuke-Sparing brachte, war ACTG 5142 (Riddler 2006, siehe oben). Sie zeigte, dass eine Kombination aus Lopinavir/r und Efavirenz nicht schlechter ist als Lopinavir/r oder Efavirenz plus jeweils zwei NRTIs. ACTG 5142 wird sicher zu weiteren Studien führen und mittelfristig Nuke-Sparing in der Primärtherapie möglicherweise mehr etablieren als bisher.

Tabelle 6.6: Nuke-Sparing bei therapie-naiven und geringgradig 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
Lopez-Cortes 2003	42 (0)**	EFV+SQV/r		71 % nach 52 Wo
Stek 2003	47 (na)*	EFV+IDV/r	(EASIER)	53 % 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)
Harris 2005	14 (14)	NVP+LPV/r	(CTN 177)	78 % nach 48 Wo
Ward 2006	63 (63)	EFV+ATV/r	(BMS 121)	63 % nach 48 Wo
Riddler 2006	253 (253)	EFV+LPV/r	(ACTG 5142)	83 % nach 96 Wo
Dual-PI				
Gisolf 2000	104 (104)	SQV+RTV	(Prometheus)	63 % nach 48 Wo (< 400)
Hellinger 2005	20 (4)*	SQV+LPV/r	(PIN)	70 % nach 48 Wo
Cameron 2005	16 (16)	SQV+LPV/r	(ACTG 384)	63 % nach 48 Wo
Landman 2008	30 (30)	FPV+ATV/r	(ANRS 127)	47 % nach 24 Wo
Landman 2008	31 (31)	SQV+ATV/r	(ANRS 127)	42 % nach 24 Wo
Ulbricht 2008	37 (37)	LPV/r+ATV	(LORAN)	41 % nach 24 Wo

*alle PI-naiv. **22/42 unter 50 Kopien/ml zum Switch-Zeitpunkt. na = nicht angegeben.

Randomisierte Studien abseits von ACTG 5142 und 006 gibt es bislang nur wenige. In EASIER erhielten die Patienten neben Indinavir/r und Efavirenz entweder D4T oder nicht. Nach 48 Wochen zeigten sich vergleichbare Effekte hinsichtlich der Surrogatmarker – D4T brachte keinen zusätzlichen Effekt. Allerdings war die Aussagekraft durch eine relativ hohe Abbruchrate gemindert (Stek 2003). Zwei kleine, randomisierte Studien fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede von Nuke-Sparing zu Standard-Regimen (Harris 2005, Cameron 2005). Zwei neuere Pilot-

Studien zeigten für Doppel-PI-Strategien sehr schlechte Ansprechraten, weshalb dieser Ansatz wohl erst einmal nicht weiter verfolgt werden dürfte (Landman 2008, Ulbricht 2008).

Unklar ist auch, ob Nebenwirkungen durch Nuke-Sparing 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, die Verträglichkeit ansonsten jedoch nicht besser als unter konventionellen Regimen. Dyslipidämien wurden sogar häufiger beobachtet (Riddler 2006, Haubrich 2007).

Angesichts der aktuellen Datenlage ist es weiterhin zu früh, um Nuke-Sparing als gleichberechtigten Ansatz empfehlen zu können.

Monotherapien, alternierende Therapien

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 zum Teil beachtlich (Gathe 2007). Allerdings sind meist doch niedrige Virämien messbar. In der MONARK-Studie war bei 136 Patienten mit einer Baseline-Viruslast von 100000 Kopien/ml erreichten unter Mono-Lopinavir/r nach 48 Wochen nur 64 versus 75 % unter AZT+3TC+Lopinavir/r eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Delfraissy 2008). Monotherapien außerhalb von Studien sind sicher nicht zu empfehlen. Angesichts der wachsenden Auswahl gut verträglicher Substanzen fällt es ohnehin schwer, vernünftige Gründe für die Monotherapie zu finden.

Ein weiterer Ansatz sind alternierende Therapien. In der SWATCH-Studie 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 solchen alternierenden Strategien, die die Patienten durchaus auch durcheinander bringen können, nie keine wirkliche Bedeutung erlangt.

Intensivere (Induktions-) Behandlung mit 4-5 Medikamenten

Immer wieder wird 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 kleinen 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 nur einem PI oder zwei statt einem NNRTI hatten sogar eher negative Folgen (Moyle 2000, Katzenstein 2000, van Leth 2004). Auch für drei statt zwei NRTIs gibt es kein Argument (Staszewski 2003, Orkin 2005, Mallolas 2008). Die ACTG 5095-

Studie zeigte bei 765 Patienten keinerlei Unterschiede zwischen Combivir[®]+Efavirenz und Trizivir[®]+Efavirenz, auch nicht hoher Viruslast (Gulick 2005).

Mehr Wirkstoffklassen: Bei der Frage, ob man drei statt zwei Wirkstoffklassen einsetzen soll, ist die Datenlage nicht ganz so eindeutig.

ACTG 388: 517 relativ weit fortgeschrittene HIV-Patienten erhielten zu AZT+3TC entweder Indinavir, Indinavir+Efavirenz oder Indinavir+Nelfinavir (Fischl 2003). Nach zwei Jahren war das virologische Versagen unter Indinavir+Efavirenz niedriger als in den anderen Armen. Am schlechtesten schnitten Indinavir+Nelfinavir ab. ACTG 388 zeigte somit einen Vorteil einer Drei- gegenüber einer Zweiklassen-Therapie mit Indinavir. Allerdings waren einige Patienten vorbehandelt, rund 10 % hatten bereits zur Baseline Resistenzen.

ACTG 384: 980 Patienten erhielten in sechs Armen jeweils AZT+3TC oder D4T+DDI mit entweder Efavirenz, Nelfinavir oder Efavirenz+Nelfinavir (Robbins 2003, Shafer 2003). Die NRTIs wurden verblindet, der Rest offen gegeben. Die Vierfacharme liefen besser als alle Dreifacharme zusammen, aber nicht als der beste Einzelarm AZT+3TC+Efavirenz.

INITIO: 911 Patienten erhielten in einem offenen Design zu D4T+DDI entweder Efavirenz, Nelfinavir oder Efavirenz+Nelfinavir. Vierfach- und Dreifacharme unterschieden sich nicht (Yeni 2006). Wesentliches Problem dieser Studie war, dass die Therapieregime im Lauf der Zeit von der Realität überholt wurden und die Aussteigeraten dementsprechend hoch waren.

ANRS 081: Testete ein Drei-Klassen-Regime aus D4T+Nevirapin+Indinavir gegen ein herkömmliches Regime aus D4T+3TC+Indinavir an 145 entweder therapie-naiven oder kaum vorbehandelten Patienten. Der Drei-Klassen-Arm lief schlechter: Zu Woche 72 hatten 52 % versus 79 % eine Viruslast unter 20 Kopien/ml, 43 % hatten die Nevirapin-Therapie abgebrochen (Launay 2002).

FIRST (CPCRA 058): 1.397 Patienten erhielten zu zwei NRTIs entweder einen PI, einen NNRTI, oder einen PI plus einen NNRTI. Da die Studie bereits 1999 begann, war der häufigste PI Nelfinavir, geboosterte PI-Regime dagegen selten. Trotz dadurch begrenzter Aussagekraft zeigte sich: am besten waren die NNRTIs, nicht etwa die Dreiklassen-Therapie (MacArthur 2006).

Fazit: In den erwähnten Studien standen einer vermeintlich besseren Wirksamkeit (die meist gar nicht gezeigt werden konnte) stärkere Nebenwirkungen gegenüber. Es besteht die Gefahr, dass Patienten durch die höhere Pillenzahl und durch Nebenwirkungen „abgeschreckt“ werden. Außerdem fällt auf, wie wenig Daten es zu Patienten gibt, die erst in fortgeschrittenen Stadien mit ART anfangen („Late Presenters“). 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 (Havir 2000, Pollard 2002).

Ritonavir in voller Dosis (nicht als Booster!) ist aufgrund der schlechten Verträglichkeit zu vermeiden. Auch wenn es sicherlich kein Kunstfehler ist, sie noch zu verwenden – für DDI und D4T, aber auch für Indinavir oder Nelfinavir gibt es heute in der Primärtherapie keine rationalen Gründe mehr. T-20, Raltegravir, Maraviroc, Etravirin, Darunavir und Tipranavir, aber auch Atazanavir sind für die Primärtherapie nicht zugelassen (zumindest für Atazanavir wird sich das in 2008 wohl ändern). Amprenavir (Agenerase[®]), DDC (HIVID[®]) und Saquinavir-Weichkapseln (Fortovase[®]) sind inzwischen sogar ganz vom Markt genommen worden.

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).

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.

Vermeidbare Fehler: Was in der Primärtherapie nichts zu suchen hat

- Mono– oder Duotherapien (außerhalb von Studien), aber auch ein „langsameres Steigern – stattdessen: immer mit der ganzen ART anfangen!
- Ein Einschleichen der Dosis (bis auf Nevirapin!)
- T-20, Delavirdin, Tipranavir, Darunavir, Raltegravir, 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)
- TDF+DDI (diverse Gründe), D4T+DDI (zu toxisch)
- TDF im Rahmen von Triple-Nuke (vor allem ohne Thymidinanaloge)
- Gleichzeitiger Beginn von ABC und NNRTIs (Allergiepotential)
- Efavirenz+Nevirapin (zu toxisch)

Literatur

1. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, et al. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *CID* 2007;45:770-8http://amedeo.com/lit.php?id=17712763
2. 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. http://amedeo.com/lit.php?id=12008787
3. 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. http://amedeo.com/lit.php?id=15980689
4. Ananworanich J, Hill A, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. A prospective study of efficacy and safety of once-daily saquinavir/ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve Thai patients. *Antivir Ther* 2005, 10:761-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16218176
5. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613. http://amedeo.com/lit.php?id=12243611
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. http://amedeo.com/lit.php?id=17971715
7. 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. http://amedeo.com/lit.php?id=15802975
8. Bartlett JA, Johnson J, G Herrera G, et al. Initial therapy with abacavir+lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001(CLASS). Abstract TuPeB4544, XV World AIDS Conference 2004, Bangkok
9. Blanchard JN, Wohlfleiler M, Canas A, et al. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e57-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12942419
10. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-1-infected subjects. *J AIDS* 2003; 34:134-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14526202
11. 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. http://amedeo.com/lit.php?id=16268823
12. Cameron DW, Becker S, Eron J, et al. Comparative safety and anti-HIV activity of a dual protease inhibitor (PI) regimen (lopinavir/ritonavir (LPV/r) + saquinavir (SQV)) versus a nucleoside-containing regimen. Abstract H-523, 45th ICAAC 2005, Washington.
13. 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. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
14. 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. http://amedeo.com/lit.php?id=17621463
15. Chana G, Everall IP, Crews L, et al. Cognitive deficits and degeneration of interneurons in HIV+ methamphetamine users. *Neurology* 2006;67:1486-9. http://amedeo.com/lit.php?id=17060582
16. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23:1296-310. http://amedeo.com/lit.php?id=11558866
17. Clotet B. Once-daily dosing of nevirapine in HAART. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:13-6. http://amedeo.com/lit.php?id=18006524
18. Clumeck N, van Lunzen J, Chillade P, et al. ARTEMIS: efficacy and safety of lopinavir (BID vs QD) and darunavir (QD) in antiretroviral-naïve patients. Abstract LBPS7/5, EACS 2007, Madrid.
19. 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. http://amedeo.com/lit.php?id=15472858
20. Delraissay JF, Flandre P, Delaquerre C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:385-93. http://amedeo.com/lit.php?id=18195565
21. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14: 2895-902. http://amedeo.com/lit.php?id=11153671
22. Eilon 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. http://amedeo.com/lit.php?id=17208898

23. 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.
24. Eron J, Yeni P, Gathler 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.
25. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Inf Dis* 2004, 189:265-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=14722892>
26. Ferrer E, Podzamczar D, Gatell JM, et al. Trizivir (TZV) plus tenofovir (TDF) in HIV-infected naïve patients: a prospective, one-arm pilot study. Abstract WEPEB021, 4th IAS 2007, Sydney.
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873000>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12934177>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
30. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis* 2005, 192:1921-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=16267763>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
32. 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.
33. Gathe J, da Silva B, Loutfy M, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir tablets once daily vs twice daily, co-administered with tenofovir df + emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects. Abstract 775, 15th CROI 2008, Boston
34. Gathe JC Jr, R F Yeh, C Mayberry, et al. Single-agent therapy with lopinavir/ritonavir suppresses plasma HIV-1 viral replication in HIV-1 naïve subjects: IMANI-2 48-week results. Abstract WePeB034, 4th IAS 2007, Sydney.
35. Gathe JC Jr, Iye 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>
36. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003, 17:2045-2052. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502007>
37. Gissel EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. *AIDS* 2000, 14:405-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770543>
38. Gulick RM, Lalama CM, Ribaldo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17415036>
39. Gulick RM, Mellors JW, Havilr 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9660361>
40. Gulick RM, Ribaldo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
41. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
43. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2004; 35: e111-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12410494>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10527300>
45. Harris M, Ochoa C, Alavane C, et al. NRTI sparing trial (CTN 177): antiviral and metabolic effects of nevirapine (NVP) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) vs. zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) + NVP vs. AZT/3TC + LPV/r. Abstract WePe6.3C14, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
46. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142. Abstract 38, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29065.htm>
47. Havir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182:321-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
48. Hellinger J, Cohen C, Morris A, et al. Pilot study of saquinavir and lopinavir/ritonavir twice daily in protease inhibitor-naïve HIV-positive patients. *HIV Clin Trials* 2005, 6:107-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=15983895>
49. Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998, 352:1751-2.
50. Hoffmann C, Wolf E. Pitfalls of cross-trial comparisons: a systematic review of randomized clinical trials using zidovudine, lamivudine and efavirenz in treatment naïve HIV infected patients. Abstract P7.9/05, 11th EACS 2007, Madrid
51. Hoogewerf 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14683659>
52. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51, 11th CROI 2004, San Francisco.
53. Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczar D, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J AIDS* 2006, 43:153-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=16951643>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15622326>
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950767>
56. 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-naïve HIV-infected patients. *AIDS Pat Care STD* 2005, 19:135-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15798380>
57. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872997>
58. Kumar PN, Patel P, Salvato P, et al. ACTION Study: Efficacy and safety of abacavir/lamivudine/zidovudine [ABC/3TC/ZDV] BID versus lamivudine/zidovudine [3TC/ZDV] BID + atazanavir [ATV] QD in ART-naïve HIV-1 infected subjects. Abstract H-1058, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
59. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006, 7:85-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=16420253>
60. la Porte CJ, Schippers EF, van der Ende ME, et al. Pharmacokinetics of once-daily lopinavir/ritonavir and the influence of dose modifications. *AIDS* 2005, 19:1105-7.

61. Landman R, Chazallon C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of dual-PI regimens for the treatment of ART-naïve HIV-1 subjects: 2IP ANRS 127, a Randomized pilot study. Abstract 779, 15th CROI 2008, Boston.
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16452063>
63. 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-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1127-9.
64. Launay O, Gerard L, Morand-Joubert L, et al. Nevirapine or lamivudine plus stavudine and didanosine: examples of 2-class versus 3-class regimens for the treatment of HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1096-105. <http://amedeo.com/lit.php?id=12384844>
65. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15668550>
66. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Siera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11918509>
67. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana 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.
68. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16859402>
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17174704>
70. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12816614>
71. Maitland D, Moyle G, Hand J, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS* 2005, 19:1183-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15990571>
72. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18195564>
73. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
74. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12859157>
75. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003, 8:163-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12741629>
76. Mathias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. Abstract TUE0098, XVI IAC 2006, Toronto.
77. 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.
78. Mildvan D, Tierney C, Gross R, et al. Randomized comparison in treatment-naïve patients of once-daily vs twice-daily lopinavir/ritonavir-based ART and comparison of once-daily self-administered vs directly observed therapy. Abstract 138, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28619.htm>
79. Mitty JA, Macalino GE, Bazerman LB, et al. The use of community-based modified directly observed therapy for the treatment of HIV-infected persons. *J AIDS* 2005; 39: 545-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16044005>
80. Mitty JA, Mwamburi DM, Macalino GE, et al. Improved virologic outcomes and less HIV resistance for HAART-experienced substance users receiving modified directly observed therapy: results from a randomized controlled trial. Abstract 622a, 12th CROI 2006, Denver.
81. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: The CASTLE Study, 48-week Results. Abstract 37, 14th CROI 2008, Boston.
82. Molina JM, Podszadecki 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18160008>
83. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9544767>
84. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16518962>
85. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
86. Moyle G. The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) study. *Int J STD AIDS*. 2003, 1:34-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14617402>
87. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15764958>
88. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17002989>
89. Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell count, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *AIDS* 2005, 19:319-330. <http://amedeo.com/lit.php?id=15718843>
90. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15608053>
91. Pardo REY C, Yebra M, Borralló M, et al. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e72-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942422>
92. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15821395>
93. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
94. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12212928>
95. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15751775>
96. 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; <http://amedeo.com/lit.php?id=17106274>

97. Pollard RB, Tierney C, Havir 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 naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:699-704. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167276>
98. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14707789>
99. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17057610>
100. Rey D, Schmitt MP, Hoizey G, et al. Early virologic non-response to once-daily combination of lamivudine, tenofovir, and nevirapine in ART-naïve HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN study. Abstract 503, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29768.htm>
101. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.
102. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668455>
103. 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 nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 35:22-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=14770788>
104. Sabin C, Worm S, Weber R, et al. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? the D:A:D study. Abstract 957c, 15th CROI 2008, Boston.
105. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17615423>
106. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14668456>
107. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15767232>
108. 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.
109. 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.
110. Staszewski I 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: 1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
111. Staszewski S, Haberl A, Carlebach A, et al. A simple, once-daily dosing regimen for treating HIV-1 infection in intravenous drug users. *HIV Med* 2000, 1:162-3.
112. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
113. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
114. 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 EAAC 2003, Warsaw, Poland.
115. Stek M Jr, Hirschel B, Benetucci J, et al. Comparison of PI-boosted indinavir with efavirenz plus stavudine regimens in easier (European and South American study of indinavir, efavirenz, and ritonavir). Abstract 39, 2nd IAS 2003, Paris.
116. 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.
117. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of HAART regimens in predicting adherence. *J AIDS* 2004, 36:808-816. <http://amedeo.com/lit.php?id=15213564>
118. Sturmer M, Staszewski S, Doerr HW. Quadruple nucleoside therapy with zidovudine, lamivudine, abacavir and tenofovir in the treatment of HIV. *Antivir Ther* 2007;12:695-703. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17713153>
119. Sulikowski 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577540>
120. Sulikowski 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
121. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16038476>
122. Towner W, Kerrigan HL, LaRiviere M, et al. Efficacy of a once daily (QD) regimen of nevirapine (NVP), lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) in treatment-naïve HIV infected patients: a pilot study. Abstract P49, 7th Int Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2004, Glasgow.
123. Ulbricht K, Stoll M, Behrens G, et al. Double protease inhibitor, RTI-sparing therapy regimen in naïve HIV-1-infected patients: 24-week virologic response analysis of the LORAN trial. Abstract 780, 15th CROI 2008, Boston.
124. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>
125. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
126. 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-naïve patients—results of the 12-week interim analysis of the TEDDI trial. Abstract TuPp0306, 3rd IAS 2005, Rio.
127. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398107>
128. Walmsley S, Bredeek U, Avihingsanon A, et al. Evaluation of the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on lipid profiles – data from the 24-week interim analysis of the Gemini Study: saquinavir (SQV/r) BID vs lopinavir (LPV/r) BID plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD in ARV-naïve HIV-1-infected patients. Abstract TuPeB069, 4th IAS 2007, Sydney.
129. Ward D, Bush L, Thiry A, et al. Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and Efavirenz (EFV) NRTI-Sparing Regimens in Treatment-Naïve Adults: BMS-121 Study. Abstract H-1057, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
130. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16860698>

7. Wann eine ART umstellen?

Christian Hoffmann

Antiretrovirale Therapien müssen häufig modifiziert werden. Zwar ist in den letzten Jahren die Zahl der Umstellungen und Abbrüche deutlich gesunken, doch ist die Zahl immer noch relevant. In Euro-SIDA waren von fast 1.200 Patienten mit ART-Beginn nach 1999 zwar noch 70 % nach einem Jahr auf ihrer Primärtherapie, doch 24 % hatten die ART geändert, 6 % ganz abgebrochen (Mocroft 2005). Die Gründe einer Umstellung (Pausen werden in einem eigenen Kapitel besprochen), auf die hier näher eingegangen werden soll, sind vor allem

- akute Nebenwirkungen
- Langzeittoxizitäten bzw. die Sorge davor
- virologisches Versagen

7.1. Umstellung bei akuten Nebenwirkungen

Nicht immer muss die ART sofort umgestellt oder gar beendet werden. Ein bisschen Übelkeit oder Diarrhoen am Anfang können und sollten toleriert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die in den ersten Wochen auftreten, sind nicht gefährlich, können gut behandelt werden (siehe *Nebenwirkungen*, Seite 285) 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 ein Umstellen notwendig machen

- 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)
- 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)
- Manifester Ikterus (Nevirapin, Atazanavir, Indinavir, Tipranavir)
- Schwere, rezidivierende Nagelbettentzündungen (Indinavir, evtl. auch 3TC)
- Psychosen (Efavirenz, evtl. auch AZT)

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. Vor allem PIs und D4T wurden durch NNRTIs bzw. andere NRTIs ersetzt. Die wichtigsten Switch-Studien werden im Folgenden besprochen.

Ersatz des PIs

PIs haben eine Reihe von Langzeitnebenwirkungen. Die relevanteste ist sicher die Lipodystrophie mit einer Fettansammlung abdominal und nuchal, aber auch gastrointestinale Probleme und Dyslipidämien. Zum Ersatz eines virologisch ansonsten erfolgreichen PIs durch NNRTIs oder NRTIs ergibt sich folgendes Bild: Er ist virologisch sicher, wenn die Viruslast zuvor konstant supprimiert ist und keine Resistenzen bestehen (Tabelle 7.1). Bei den Lipiden scheint der Ersatz einiges zu bewirken, bei der Lipodystrophie sind die Effekte aber schwächer. Die Lipide verbessern sich am ehesten nach Wechsel auf Abacavir, am wenigsten unter Efavirenz. Die Lebensqualität besserte sich in den meisten Studien in den Switch-Armen deutlich, wahrscheinlich schon aufgrund der Reduktion der Pillenzahl.

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

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.

Die Umstellung bzw. Ersatz des PIs hat auch Risiken. Der Wechsel auf Abacavir birgt vor allem bei NRTI-Vortherapie ein erhöhtes Risiko für ein virologisches Versagen. Zu beachten sind schließlich die potentiellen Nebenwirkungen der neuen Medikamente, auf die umgestellt wird: Bei Nevirapin ist mit Rash bzw. Hepatotoxizität zu rechnen, bei Efavirenz mit ZNS-Störungen. Bei Abacavir droht ohne vorherige HLA-Typisierung die HSR.

Einer Metaanalyse zufolge könnte der Wechsel zudem immunologische Nachteile haben, weil die CD4-Zellen unter PI-freien Regimen möglicherweise etwas weniger ansteigen (Owen 2004). Möglicherweise muss der PI nicht immer durch eine andere Klasse ersetzt werden. Bei Dyslipidämie kommt auch ein Wechsel auf Atazanavir in Frage (Wood 2004, Gatell 2007, Soriano 2008), der nach unserer Erfahrung jedoch keine Effekte auf eine Lipodystrophie hat.

Zur Umstellung bzw. zu einem PI-Ersatz durch eines der neuen Medikamente wie zum Beispiel Raltegravir oder Maraviroc liegen noch keine Daten vor, allerdings werden diese Ansätze schon bald näher untersucht werden.

Ersatz von D4T

Neben den PIs wird häufig auch das Thymidin-Analogon D4T, dem eine führende Rolle bei der mitochondrialen Toxizität zugeschrieben wird (siehe entsprechendes Kapitel), durch andere NRTIs ersetzt. Die Studien waren allerdings meist kleiner, und teilweise wurden gleichzeitig auch die PIs ersetzt (siehe Tabelle 7.2).

Tabelle 7.2: Randomisierte Studien zum Switch von D4T auf andere Substanzen

Quelle	n	Switch	Wo	Effekt des Switches
Carr 2002 Martin 2004	106	ABC <u>statt</u> D4T oder AZT	104	LA besser, Lipide idem
John 2003	37	AZT <u>statt</u> D4T und ABC <u>statt</u> PI	48	LA an Armen und Beinen etwas besser, Lipide und abdominales Fett idem
Moyle 2003	30	ABC <u>statt</u> D4T oder PI/NNRTI, oder AZT+ABC <u>statt</u> D4T+PI	48	LA besser (bei D4T-Ersatz) Lipide besser (bei PI-Ersatz)
McComsey 2004*	118	AZT oder ABC <u>statt</u> D4T	48	LA besser, Laktat besser
Moyle 2006	105	TDF oder ABC <u>statt</u> D4T oder AZT	48	LA besser, Lipide unter TDF besser
Murphy 2006	101	ABC oder Nuke <u>statt</u> D4T oder AZT	48	LA besser
Milinkovic 2007	58	TDF oder D4T-Reduktion auf 30 mg <u>statt</u> 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.

Trotz der Heterogenität der Patienten und Strategien in diesen Studien sind die Daten eindeutig: nach Ersatz von D4T bessert sich die Lipoatrophie. Vor allem das subkutane Fettgewebe an Armen und Beinen nimmt zu, wengleich die Verbesse-

rungen 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, D4T durch ein anderes NRTI zu ersetzen. Vor Umstellung auf Abacavir sollte der HLA-Status bekannt sein, da andernfalls die HSR ein Problem sein kann (Carr 2002). Zu beachten ist auch, 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!

Umstellung auf 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 (Valdez 2007). In einer retrospektiven Studie besserten sich neben den Lipiden auch die Leberwerte (Schewe 2006). Die durch D4T depletierte mitochondriale DNA scheint sich zu erholen (Ribera 2003). Zur Umstellung von Thymidinanaloga auf Tenofovir gibt es allerdings nur wenige randomisierte Studien. Bei 105 Patienten mit Lipoatrophie, die ihr Thymidinanalogon entweder durch Tenofovir oder Abacavir ersetzt hatten, waren die klinischen Veränderungen nach 48 Wochen in beiden Armen gleich ausgeprägt, allerdings besserten sich die Lipide deutlicher unter Tenofovir (Moyle 2006).

Angesichts der schlechten Wirksamkeit TDF-haltiger Triple-Nuke-Kombinationen (siehe dort) sollte man diese tunlichst vermeiden. Sie macht sich auch bei Patienten bemerkbar, die eine Therapie nur vereinfachen (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005). Nach der Umstellung drohen ein Anstieg der Viruslast und möglicherweise Resistenzen, siehe auch dazu das folgende Beispiel.

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.

In der Praxis werden aus Sorge vor Langzeittoxizitäten häufig noch weitere, über den PI und/oder D4T/AZT hinausgehende Umstellungen vorgenommen. Diese (zum Beispiel Abacavir oder Tenofovir statt DDI) werden begründet durch Laborstudien, die an Zellkulturen unterschiedlich starke mitochondriale Toxizitäten der NRTIs gezeigt haben (siehe *Mitochondriale Toxizität*, Seite 319). Auch gibt es Berichte zu Therapievereinfachungen, in denen mit Mono- oder Nuke-Sparing-Strategien gearbeitet wird (siehe unten). Beweise für einen klinischen Benefit gibt es bislang nicht. Bei fehlenden Beschwerden ist eine solche Umstellung nur aus theoretischen Überlegungen heraus kaum gerechtfertigt. Man ist gegenwärtig gut beraten, erst einmal entsprechende Studien abzuwarten.

Umstellung auf Nuke-Sparing

Einige Studien haben auch versucht, ganz auf NRTIs zu verzichten. In Tabelle 7.4 sind die Studien aufgeführt, in denen auf jeweils einen PI und einen NNRTI gewechselt wurde. Diese „Nuke-Sparing“-Strategien wurden inzwischen auch bei therapienaiven Patienten getestet (siehe vorheriges Kapitel) und dürften nach der ACTG 5142-Studie auch in Zukunft eine Rolle spielen (Riddler 2006).

In ACTG 5142 war Nuke Sparing zwar virologisch effektiv und günstig hinsichtlich der Lipoatrophie (Haubrich 2007), die Verträglichkeit allerdings nicht besser als unter konventionellen Regimen, Dyslipidämien wurden sogar häufiger beobachtet (Riddler 2006).

Die bisherigen Daten zum Switch auf Nuke-Sparing sind noch uneinheitlich. In der bisher größten Studie an 236 Patienten unter einer gut funktionierenden ART, ACTG 5116 (Fischl 2007), 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 aufgrund von Nebenwirkungen. Die Resultate dieser Studie stehen im Widerspruch zu einigen anderen

Studien und zu den Ergebnissen zu Lopinavir/r plus Efavirenz bei therapie-naiven Patienten (Riddler 2006). Zum jetzigen Zeitpunkt scheint es zu früh, um Nuke-Sparing als Switch-Strategie empfehlen zu können. Dies gilt natürlich auch für die Monotherapien mit geboosterten PIs (siehe folgendes Kapitel).

Tabelle 7.4: Studien zum Wechsel auf „Nuke Sparing“ mit je einem PI und einem NNRTI

Quelle	n	Switch auf	Wo	Effekt des Switches
Lopez-Corles 2003	42*	SQV/r + EFV	48	Virologisch gut
Negredo 2005 (NEKA)	16*	LPV/r + NVP	48	Virologisch gut, Lipide und mitochondriale DNA besser
Boyd 2005 (HIVNAT 009)	26*	IDV/r + EFV	48	Virologisch gut, aber viele NW durch IDV, LA evtl. etwas besser
Murphy 2006 (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

LA = Lipoatrophie, NW = Nebenwirkungen * im Switch-Arm

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 keineswegs 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 Wiederanstieg der Plasmavirämie zügig umgestellt werden, da sonst unter Umständen zukünftige Optionen verloren gehen können. 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 eine 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!

Argumente für schnelles Handeln bei virologischem Therapieversagen	Argumente für Abwarten bei virologischem Therapieversagen
Dem Virus wird die Möglichkeiten genommen, weitere Resistenzen zu generieren	Neue Therapien bergen immer 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. Derzeit laufen mehrere Studien, die randomisiert zwei Strategien bei Patienten untersuchen, bei denen mehrere ART-Kombination fehlgeschlagen sind: entweder gleich umzustellen oder erst, wenn die Viruslast auf bestimmte Werte angestiegen ist („early versus deferred switch“). Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass man in solchen Fällen auch ein wenig warten kann (Nasta 2006, Riddler 2007). Die bisherigen Studien litten allerdings an kleinen Fallzahlen - ganz offensichtlich ist es schwierig, Patienten und Behandler für solche Strategiestudien zu motivieren.

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 selbst nach Jahren sind damit vorprogrammiert. Die Resistenz-Gefahr durch eine schlechte Compliance sollte wiederholt angesprochen werden. Bei ausreichenden Plasmaspiegeln und auch bei Kontrolle weiterhin 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 vorüber gehender 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

8. Womit eine ART umstellen?

Christian Hoffmann

Eine Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen und ansonsten effizienter Therapie ist meist recht einfach. Das verdächtige Medikament wird durch ein anderes aus der gleichen Klasse ersetzt. Schwierig 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 nach der individuellen Situation des Patienten entschieden werden. Auch erfahrene Behandler sollte diese Fälle ruhig mit Kollegen besprechen. Teambesprechungen sind hilfreich. In einigen großen Zentren wie zum Beispiel Frankfurt wurden längst so genannte „Umstellungssprechstunden“ etabliert, in denen in großer Runde schwierige Fälle gemeinsam von Virologen (wissen meist, was bei dem speziellen Virusstamm Sinn machen könnte) und Klinikern (wissen meist, was bei ihrem Patienten keinen Sinn macht) diskutiert werden.

In diesem Kapitel sollen zwei wichtige Situationen einer ART-Umstellung besprochen werden: die Umstellung bei virologischem Versagen und die Umstellung zur Vereinfachung der ART. Die Umstellung aus Sorge vor einer Lipodystrophie ist in dem vorangegangenen Kapitel besprochen worden.

Umstellung bei virologischem Versagen

Es gelten im Prinzip die gleichen Bedingungen wie für die Primärtherapie. Beachtet werden sollten Compliance, Einnahmemodalitäten, Begleiterkrankungen und Komedikationen/Interaktionen. Zusätzlich spielen jedoch die Vortherapie und möglicherweise bestehende Resistenzen eine entscheidende Rolle.

Eine Resistenztestung ist im Prinzip vor jeder Umstellung wünschenswert und glücklicherweise 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. 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. 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 NNRTI-Resistenz ist der NNRTI daher entweder zu beenden oder durch Etravirin, wenn es die sonstige Situation erlaubt, möglichst rasch zu ersetzen.

Bei den PIs bestehen ebenfalls relevante Kreuzresistenzen. Spätestens ab dem zweiten PI beginnt der Salvage-Bereich, der im nächsten Kapitel ausführlich behandelt wird. Grobe Anhaltspunkte, wie ohne Kenntnis der Resistenzlage verfahren werden kann, liefert die Tabelle 8.2.

Tabelle 8.2: Mögliche Umstellung einer Primärtherapie ohne Kenntnis der Resistenzlage*

Versagende Primärtherapie	Erfolgsversprechende Umstellung
3 Nukes	2 neue Nukes plus NNRTI <i>oder</i> PI evtl. auch: 2 neue Nukes plus NNRTI <i>plus</i> PI (bei hoher Viruslast)
2 Nukes + 1 NNRTI	2 neue Nukes plus PI
2 Nukes + 1 PI	2 neue Nukes plus NNRTI plus evtl. neuer PI oder bestehenden PI boostern, wenn dies nicht der Fall war

*Zu beachten ist, dass es nicht für alle Umstellungsoptionen ausreichend Daten gibt. Im individuellen Fall können andere Umstellungen oder ein Abwarten sinnvoll sein. Alle PIs sollten geboostert werden. Für komplexere Resistenzlagen siehe auch Salvage-Kapitel

Bei nur kaum erhöhter Viruslast kann man, wenn man zügig handelt, auch mit wenig Mitteln Erfolg haben. So ist in bestimmten Fällen eine einfache Intensivierung mit Abacavir möglich (Degen 2000, Katlama 2001). Immerhin 41 % Patienten mit stabiler ART und zwischen 400 und 5.000 Kopien/ml erreichten in einer plazebo-kontrollierten Studie allein durch die Hinzugabe von Abacavir nach 48 Wochen noch eine Viruslast unter 400 Kopien/ml (Katlama 2001). Andere Studien fanden dagegen keinen lang anhaltenden 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). Tenofovir senkt die Viruslast unter einer stabilen ART um 0,62 Logstufen (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 Nukes-Vortherapie ist ein solches Vorgehen nicht erfolgsversprechend. Oft liegen bereits mehrere Resistenzmutationen vor, sodass eine komplette Umstellung der Therapie nötig ist. Mindestens zwei randomisierte (und teilweise verblindete) Studien haben gezeigt, dass dabei die Gabe von einem NNRTI plus PI plus mindestens einem neuen NRTI am meisten bringt. Dies wurde sowohl für Nelfinavir plus Efavirenz als auch für Indinavir plus Efavirenz gezeigt (Albrecht 2001, Haas 2001). Bei Patienten mit NRTI- und NNRTI-Vortherapie muss in jedem Fall also ein geboostertes PI eingesetzt

werden. Je nach Resistenzlage ist hier auch zu erwägen, ob mit Maraviroc oder Raltegravir eine neue Substanzklasse integriert werden könnte. Allerdings sind dabei die Indikationsbereiche zu beachten, die meistens eine Vorbehandlung mit mindestens drei Klassen fordern. Für komplexere Resistenzen siehe auch das nächste Kapitel (Salvage).

Umstellen um zu vereinfachen – funktionieren „Erhaltungstherapien“?

Kann man die HIV-Infektion, analog zu einigen hämatologischen Erkrankungen oder auch der Tuberkulose, mit einer Sequenz aus intensiver Induktionstherapie behandeln, der dann eine weniger toxische (und weniger teure) Erhaltungstherapie folgt? Bis 2003 lautete die Antwort eindeutig: Erhaltungstherapien funktionieren nicht. Denn bereits 1998, so schien es, hatten gleich drei randomisierte Studien (Trilège, ADAM, ACTG 343) die Hoffnung zunichte gemacht, man könne eine antiretrovirale Therapie auf zwei oder gar ein Medikament reduzieren.

In der randomisierten Trilège-Studie wurden 279 Patienten unter suffizienter ART auf drei Arme verteilt (Flander 2002). Während die Viruslast unter AZT+3TC+Indinavir nur bei 10 Patienten innerhalb von 18 Monaten auf über 500 Kopien/ml gestiegen war, waren es in den beiden „Vereinfachungsarmen“ 46 unter AZT+3TC und 27 unter AZT+Indinavir. Die vorübergehende Zweifachtherapie hatte allerdings keine negativen Folgen, zu Resistenzen kam es nicht. Im ADAM-Trial (Reijers 1998) ließen die Patienten nach einem mehrmonatigen Beginn mit D4T+3TC plus Saquinavir+Nelfinavir ihre NRTIs weg oder nicht. Schon die Interimsanalyse ließ die Studie platzen: Bei 9/14 (64 %) der „Vereinfacher“ versus 1/11 (9 %) „Fortsetzer“ war die Viruslast nach 12 Wochen wieder nachweisbar. Die dritte Studie, die der Erhaltungstherapie für Jahre den Rest gab, war ACTG 343. Insgesamt 316 Patienten mit einer mindestens seit zwei Jahren unter 200 Kopien/ml liegenden Viruslast nahmen entweder weiterhin AZT+3TC+Indinavir oder ein vereinfachtes Regime aus AZT+3TC oder Indinavir. Die Versagensrate (Viruslast über 200 Kopien/ml) in den beiden Erhaltungs-Armen lag bei 23 versus 4 % unter kontinuierlicher Therapie (Havliv 1998).

In den letzten Jahren sind neue, bessere Medikamente auf den Markt gekommen. Lopinavir oder Darunavir mit ihrer antiviralen Potenz und der gleichzeitig hohen Resistenzbarriere könnten das negative Bild der Erhaltungstherapien wieder etwas zurechtrücken. Mit Lopinavir gibt es sogar bereits randomisierte Studien, aber auch andere geboosterte 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 (Cameron 2007, Pulido 2008).

Allerdings waren bei einigen Patienten niedrige Virämien zu beobachten, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen oder, nicht unerwartet, bei eingeschränkter Compliance (Campo 2007, Pulido 2008). Gleiches ist auch bei therapienaiven Patienten zu beobachten. In der MONARK-Studie war bei 136 Patienten mit einer Baseline von unter 100000 Kopien/ml der Anteil mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen etwas niedriger (Delfraissy 2008). Auch hier zeigten sich mehr niedrige Virämien unter Mono-PI gegenüber AZT+3TC+Lopinavir/r. Resistenzen traten in allen Studien nur selten auf. Fazit bislang: Monotherapien mit Lopinavir/r scheinen wohl etwas weniger potent zu sein als herkömmliche Dreifachkombinationen.

Zu anderen PIs gibt es weniger Daten als zu Lopinavir/r. Eine Pilotstudie mit Atazanavir wurde abgebrochen, nachdem 5/15 Patienten ein virologisches Versagen gezeigt hatten (Karlstrom 2006). In der Ataritmo-Studie war unter Atazanavir bei einigen Patienten eine erhöhte Viruslast im Liquor nachweisbar, bei ansonsten gut supprimierter Viruslast im Blut.

Tabelle 8.3: Neuere Studien zum Switch auf „Erhaltungstherapien“ mit PI/r-Monotherapien

Quelle	n	„Erhaltung“	Wo	Unter 50 Kopien/ml?
LPV/r-Mono				
Nunez 2006 (KalMo)	60	LPV/r versus 2 NRTIs+LPV/r	48	83 vs 87 % (ITT, VL < 80)
Campo 2007 (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
Andere „Mono“				
Kahlert 2004	12	IDV/r	48	92 %, 1 Abbruch, kein Versagen
Karlstrom 2006	15	ATV/r	16	In 33 % Therapieversagen, Studie deswegen abgebrochen
Vernazza 2007 (ATARITMO)	28	ATV/r	24	92 %, keine Resistenzen bzw. virologisches Versagen
McKinnon 2008 (ACTG 5201)	36	ATV/r	48	88 %, keine Resistenzen

OT = On treatment, ITT = Intention to treat, SAE = serious adverse event

Umstellen um zu vereinfachen – Triple Nuke revisited

Auch Triple-Nuke, in der Primärtherapie weitgehend obsolet, scheint in der Erhaltungstherapie eine gewisse Berechtigung zu haben. Mindestens drei randomisierte Studien konnten zumindest keinen virologischen Nachteil entdecken (Katlama 2003, Bonjoch 2005, Markowitz 2005).

In der ESS40013-Studie erhielten 448 Patienten eine Therapie aus AZT+3TC+ABC plus Efavirenz. Nach 36 bzw. 44 Wochen wurden 282 Patienten, bei denen die Viruslast zu diesem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze lag, randomisiert, die Therapie wie bislang 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 Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze für 24 Wochen 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 kam auch die TRIZAL-Studie, in der 209 Patienten randomisiert worden waren (Katlama 2003). In der Schweizer Kohorte war die Versagensrate niedrig bei 495 Patienten, die unter supprimierter Viruslast auf Trizivir® umgestiegen waren (3,2/100 Patientenjahre über Follow up). Als Risikofaktoren wurde eine frühere Exposition mit Mono- oder

Duo-NRTI-Therapie, niedrige CD4-Zellen oder AIDS vor der Umstellung ermittelt (Wolbers 2007).

Erste Langzeitergebnisse liegen auch für eine Quadruple-Erhaltung mit Trizivir[®]+TDF vor (d'Ettore 2007).

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. Eine unlängst vorgestellte Auswertung zeigte 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 Virus-suppression, erhöht aber nicht die Nebenwirkungsrate (Girard 2006).

Fazit: Erhaltungstherapien mit Trizivir[®] scheinen zu funktionieren, der Nutzen bleibt fraglich. Andere Strategien wie Monotherapien sind ohne Grund und außerhalb klinischer Studien derzeit nicht gerechtfertigt. Die HIV-Infektion ist eben doch keine Tuberkulose.

Literatur zum Umstellen und zum Vereinfachen

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16156884>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839588>
- 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. <http://hiv.net/link.php?id=206>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15980691>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16268823>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15535417>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15958836>
- 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. Abstract. <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30523.htm>
- Campo R, da Silva B, Cotte L, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who deintensified to lopinavir/ritonavir monotherapy after achieving plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL on LPV/r plus zidovudine/lamivudine. Abstract 514, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15735442>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>
- d'Ettore 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17621465>
- Degen Q, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Intensification of background antiretroviral therapy with abacavir during low-level failure may restore optimal suppression. *Antivir Ther* 2000;5:91-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10971861>
- Defraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:385-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=18195565>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17255739>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872999>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>

21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17479947>
22. Gatell JM, Branco T, Sasset L, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) based HAART in virologically suppressed subjects switched from lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) treatment. Abstract THPE0123, XVI IAC 2006, Toronto.
23. Girard PM, Cabé 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.
24. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142. Abstract 38, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29065.htm>
25. Havir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14683659>
26. Hoogwerf 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14683659>
27. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2001, 183:392-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=11133370>
28. 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 lipotrophy in HIV-infected patients. *JAIDS* 2003, 33: 29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
29. Kahlerl 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.
30. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerberg A. Early Virologic Rebound in a Pilot Trial of Ritonavir-Boosted. *J AIDS* 2006; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17159658>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737373>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12702127>
33. Keiser PH, Sensen 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.
34. 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.
35. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana 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.
36. 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. 15980684
37. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipotrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004, 18:1029-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096806>
38. Martinez E, Arnaiz JA, Podzaczner 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12968087>
39. McCormsey GA, Paulsen DM, Loneragan JT, et al. Improvements in lipotrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005, 19:15-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15627029>
40. McCormsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al. Improvement in lipotrophy 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699460>
41. McKinnon J, Wilkin T, Swindells S, et al. Absence of protease resistance with virologic rebound by single genome sequencing on atazanavir/ritonavir as simplified maintenance therapy: ACTG 5201. Abstract 890, 15th CROI 2008.
42. Milinkovic A, Martinez E, Lopez Z, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17591031>
43. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initially 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15989457>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717256>
45. 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 lipotrophy. *J AIDS* 2003, 33: 22-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792351>
46. 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 lipotrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=17053350>
47. Murphy E, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a nonthymidine analogue or nucleoside-sparing regimen in patients with peripheral lipotrophy: 48-week final results of ACTG a5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial. Abstract 755, 13th CROI 2006, Denver.
48. 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.
49. Negrode 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>
50. Negrode E, Molto J, Burger D, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:47-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=15608524>
51. Nunes EP, Oliveira MS, Almeida MMTB, et al. 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on HAART -- the KaMo study. Abstract TUAB0103, XVI IAC 2006, Toronto.
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
53. Owen C, Kazim F, Badley AD. Effect on CD4 T-cell count of replacing protease inhibitors in patients with successful HIV suppression: a meta-analysis. *AIDS* 2004, 18:693-5.
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15821395>
55. 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: <http://amedeo.com/lit.php?id=18097218>
56. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9683207>

57. Ribera E, Sauleda S, Paradineiro JC, et al. Increase in mitochondrial DNA in PBMCs and improvement of lipid profile and lactate levels in patients with lipotrophy when stavudine is switched to tenofovir. Abstract F16/4, 9th EACS 2003, Warsaw.
58. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Abstract THLB0204, XVI IAC 2006, Toronto.
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17668562>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464141>
61. 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.
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17999977>
64. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17527093>
65. Valdez JR, Cassetti 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18042503>
66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17545707>
67. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18090047>
68. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nevirapin or atazanavir. *J AIDS* 2004, 36:684-692. <http://amedeo.com/lit.php?id=15167287>

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 sehr unterschiedlich verwendet. Während manche Behandler erst von Salvage sprechen, wenn alle Substanzklassen fehlgeschlagen sind, gilt dies für andere schon ab der zweiten Therapielinie. Auf mehreren Konferenzen konnte kein Konsens für eine Definition erzielt werden. Viele sprechen heute von Salvage, wenn gegen mindestens zwei oder drei antiretrovirale Klassen Resistenzen bestehen. Von einer Dreiklassen-Resistenz (Triple Class Resistance, TCR) oder Dreiklassen-Versagen (Triple Class Failure, TCF) ist die Rede, wenn virale Resistenzmutationen gegen die drei herkömmlichen Therapieklassen NRTIs, NNRTIs und PIs vorliegen oder trotz des Einsatzes dieser drei Klassen eine Viruslast nachweisbar bleibt. Dreiklassen-resistente Viren mit zusätzlichen Resistenzen werden dabei mitunter analog zur MDR-Tuberkulose auch MDR-Viren genannt („multi-drug resistant“). Einheitlich definiert sind diese Begriffe freilich auch nicht.

In den letzten Jahren hat es bedeutende Fortschritte für Patienten mit TCR- und/oder MDR-Viren gegeben. Innerhalb nur weniger Monate hat sich die Salvage-Therapie dramatisch verändert. Lopinavir, T-20 und Tipranavir waren über Jahre die einzigen Medikamente dieser Art gewesen, als Anfang 2007 innerhalb eines Jahres mit Darunavir, Maraviroc, Raltegravir und Etravirin (in den USA) gleich vier weitere Substanzen zugelassen wurden, die selbst bei multiplen Resistenzmutationen oft noch eine erstaunliche Wirkung haben. Das macht Mut für die Zukunft – und verändert die Therapieziele. Auch bei intensiv vorbehandelten Patienten sollte deshalb heute wieder alles versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Youle 2006).

Die Zahl der Patienten mit Dreiklassen-Versagen (TCF) nimmt übrigens ab und keineswegs zu, wie oft vermutet wird (Lohse 2005+2006, Napravnik 2007). In einer Analyse von über 30.000 Patienten aus Nordamerika sank der Anteil jener, deren zweite ART virologisch versagte, von 95/100 in 1996-97 auf nur noch 13/100 Person-jahre in 2004-05 (Deeks 2008). Die Mehrheit der Patienten mit TCF wurde antiretroviral mit Mono- und Duo-Therapien vorbehandelt (Lederberger 2004).

Durch die sinkende 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 auch 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 zu schlecht ist, ist der Effekt der neuen Substanz dagegen oft nur vorübergehend bzw. zu schwach – das Fenster, in dem sich die Wirkung einer neuen Substanz zeigen lässt, ist klein.

Allgemeines

Vorweg: Es sollte nicht versäumt werden, Patienten mit Resistenzproblemen, die oft auf eine lange Therapie zurückblicken und sich nun vermeintlich am Abgrund wiederfinden, 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. In Tabelle 9.1 ist ein Beispiel aufgeführt, bei dem es Jahre nicht gelang, die Viruslast auch nur unter 100.000 Kopien/ml zu senken. Der Patient konnte nun nach über 12 Jahren mehr oder weniger am Abgrund erstmals seinem Immunsystem eine 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+RGV+T-20	7	> 1.000.000
Jan 08		54	< 50
Mar 08		76	< 50

Kommentar: Es wurden bei weitem nicht alle Therapieumstellungen aufgeführt. Mit der letzten Umstellung wurde gewartet, bis DRV und RGV zugelassen waren, um sie beide gleichzeitig einsetzen zu können. T-20 wurde „recycelt“, da nach der Resistenzlage unklar blieb, ob Darunavir noch aktiv war. Obwohl natürlich nicht vorhersehbar ist, wie lange dieser Therapieerfolg anhalten wird, so ist doch bemerkenswert, dass die Viruslast nach vielen Jahren im sechsstelligen Bereich nun erstmals vollständig supprimiert werden konnte.

Patienten mit Dreiklassen-Versagen (TCF) haben möglicherweise eine etwas schlechtere Prognose als Patienten ohne TCF (Lohse 2007). In einer Cox-Analyse aller TCF-Patienten zwischen Januar 1995 und November 2004 in Dänemark (n=179) waren mehr als 8 Resistenzmutationen unabhängig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Ratio 2,3), und zwar unabhängig von CD4-Zellen, Viruslast,

Jahr des TCF, vorheriger ART und Alter. Obgleich in dieser Studie auch 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: Nerven behalten!

Wichtig ist jedoch, dass Patienten mit TCR- oder MDR-Viren besonders 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, 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 treten vor diesen Fortschritten deutlich in den Hintergrund. Die großen randomisierten Studien zur Salvage-Therapie der letzten Jahre und ihre Ergebnisse sind in Tabelle 9.2 und in Tabelle 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
Haubrich 2008	DUET 1+2 (Etravirin)	≥ 1 NNRTI-Resistenz und ≥ 3 primäre PI-Resistenzen, VL > 5000
Hardy 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

Es fällt schon auf den ersten Blick auf, dass sich die Einschlusskriterien dieser Studien deutlich unterscheiden. 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 aktiven Substanzen in der Background-Therapie zu ermitteln.

Tabelle 9.3: Die „großen“ randomisierten Studien, wesentliche Daten

	POWER	RESIST	MOTIVATE	BENCHMRK	DUET
Studienmedikament	DRV	TPV	MVC	RGV	ETV
n insgesamt	245	1509	1049	701	612
<i>Baseline-Charakteristika</i>					
Mediane VL, logRNA/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
<i>Background-Therapie</i>					
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
<i>Ansprechen n. 48 Wo*</i>					
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 teilweise sehr uneinheitlich (es wurde unterschiedliche Resistenzscores verwendet) **Ansprechen nach 48 Wochen definiert als Viruslast unter 50 Kopien/ml ***Daten zu Woche 24. n.a. = nicht angegeben

Entsprechend variierten die Erfolgsraten schon ganz erheblich in den Placeboarmen. So lag hier der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen zwischen 10 und 40 %. Die Erfolgsaussichten für Patienten, die ihrer Therapie noch T-20 hinzufügten, variierten in den Placeboarmen sogar zwischen 11 und 62 %, der Anteil von Patienten, die nach der Resistenzlage maximal eine aktive Substanz hatten und Placebo erhielten, immerhin noch zwischen 1 und 24 %.

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. Reexpositionen erspart bleiben.

Man sollte dann noch einmal der Reihe nach, je nach individueller Resistenzlage, die Wirkstoffklassen durchgehen. Tabelle 9.4 gibt eine Übersicht über einige der wesentlichen Salvage-Strategien bezüglich der einzelnen Wirkstoffklassen.

Auch wenn bei den NRTIs nach dem Resistenztest keine Substanz mehr effektiv ist, macht es in den meisten Fällen Sinn, wenigstens 3TC oder FTC fortzuführen. 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. Auch Recycling mit DDI ist möglich: In der Jaguar-Studie erhielten 168 Patienten mit über 1.000 Kopien/ml und im Median 4 NRTI-Mutationen unter einer stabilen ART entweder zusätzlich DDI oder Placebo (Molina 2005). Die Viruslastreduktion lag bei immerhin 0,60 Logstufen nach 4 Wochen. 68 % der Patienten hatten zuvor bereits DDI erhalten. Selbst bei diesen Patienten fiel die Viruslast immerhin noch um 0,48 Logstufen.

Bei den NNRTIs sollte man bei weniger als 3 NNRTI-Resistenzmutationen über Etravirin nachdenken, ansonsten jedoch die NNRTIs absetzen. Es ist davon auszugehen, dass einmal generierte bzw. nachgewiesene Resistenzen bestehen bleiben. Allerdings: Bei schwangeren Frauen, 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 ge-

wartet wird (Lockman 2007). Über ein mögliches Recycling von NNRTIs bei früheren Resistenzen gibt es abseits der Transmissionsprophylaxe jedoch keine Daten.

Bei den PIs sind vorzugsweise die geboosterten PIs Darunavir oder Tipranavir zu empfehlen, die wahrscheinlich distinkte Resistenzprofile haben (in der POTENT-Studie werden beide aktuell gegeneinander getestet). Bei unklaren Resistenzbefunden sollte man diese durchaus mit dem zuständigen Virologen besprechen: dafür ist er da. Sofern Darunavir und Tipranavir nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden, kann man noch Lopinavir versuchen, alle anderen PIs machen wenig Sinn.

Tabelle 9.4: Salvage-Strategien wie bei Dreiklassen-Resistenz gegen NRTIs, NNRTIs, PIs

Medikamente	Zu erwägende Strategien
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, 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 Dosisadaptionen 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

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. Spätestens wenn Maraviroc aufgrund des Tropismus-Tests nicht zum Einsatz kommen kann, sollte über T-20 nachgedacht 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 auch 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 wahrscheinlich 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 vielen bzw. mehr als zwei aktiven Substanzen zu setzen, statt sich noch 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 ein bisschen Licht ins Dunkel der Resistenzlage bringen kann. Natürlich sollte auch der

behandelnde Arzt zugegen sein, der am besten über die Compliance des Patienten informiert ist und weiß, was diesem zugemutet werden kann.

Salvage-Therapie, praktische Regeln

1. Vorweg klären: Welche Vortherapien wurden wie lange mit welchem Erfolg gegeben? Und: aktuelle Resistenzlage testen (nicht während Therapiepausen)
2. Möglichst viele neue (aktive) Substanzen wählen
3. Eine einzige neue Substanz nicht gleich verpulvern – wenn es der klinische Zustand und die CD4-Zellen erlauben, möglichst noch auf eine zweite aktive Substanz warten
4. 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
5. Patienten nicht überfordern! Nicht jeder ist geeignet für „Mega-HAART“
6. Patienten möglichst in größeren Zentren vorstellen, da dort mehr Erfahrungen mit Salvage-Therapien bestehen
7. Dem Patienten Mut machen! Ein „austherapiert“ gibt es nicht, mitunter ist ein „Überwintern“ möglich
8. Dem Wildtyp keine Chance geben – auch bei fehlenden Optionen sollte eine „versagende“ Therapie fortgeführt werden

Im Folgenden sollen noch einige Salvage-Strategien besprochen werden, die, eventuell auch kombiniert, erfolgversprechend 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 nach der Einführung neuer Substanzen kaum noch eine Bedeutung. Sie sollen dennoch kurz besprochen werden, da einige Patienten auch heute noch so behandelt werden - bei ausreichender Wirksamkeit 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 unterschiedlichen Gründen (Resistenz, Toxizität) eine Nuke-freie Kombination aus Lopinavir/r (2 x 400/100) plus Saquinavir (2 x 1000). 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, von Hentig 2007).

Atazanavir/r+Saquinavir: mehrere Studien berichteten von deutlich steigenden Saquinavir-Spiegeln und insgesamt gutem Ansprechen bei vorbehandelten Patienten (von Hentig 2007, Winston 2007, Manosuthi 2008). Trotz Steigerung der Saquinavir-Spiegel durch Atazanavir muss immer Ritonavir als Boosterung gegeben werden (Haas 2003, Johnson 2005, Ford 2006). Eine neuere Studie zeigte bei therapie-naiven Patienten jedoch nur mässigen Erfolg, so dass es fraglich scheint, ob diese Kombination weiter eine Rolle spielen wird (Landman 2008).

Tabelle 9.5 gibt eine Übersicht über weitere Doppel-PI-Kombinationen. Klar ist: Doppel-PI-Strategien sind keine Routine-Therapien. Bei therapie-naiven Patienten waren die Ergebnisse zum Teil enttäuschend (Ulbricht 2008, Landman 2008).

Es gibt heute eigentlich keinen Grund mehr, Patienten neu auf Doppel-PIs einzustellen. Erwogen werden können sie allenfalls noch bei Patienten, die unter NRTI-Nebenwirkungen leiden (mitochondriale Toxizität) und wo Darunavir oder Tipranavir nicht in Frage kommen. Der Behandler sollte Erfahrung im Umgang mit diesen Substanzen haben, ein therapeutisches Drug-Monitoring sollte möglich sein.

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 2008
Lopinavir/r + Nelfinavir	Schlechte PK-Daten, Diarrhoen	Klein 2003
Atazanavir + Indinavir	Bilirubin-Erhöhungen	
Atazanavir/r + Fosamprenavir	Schlechte Wirksamkeit	Landman 2008
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

„Mega-HAART“ mit und ohne 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.

Bringen Therapiepausen einen Effekt? Die Antwort lautet nein. Nach ersten ermutigenden Daten aus der GIGHAART-Studie (Katlama 2004) überwiegt inzwischen klar die Zahl der Studien, in denen Therapiepausen ungünstige Auswirkungen hatten. 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), so dass von dieser Strategie grundsätzlich abzuraten ist.

Die NNRTI-„Überempfindlichkeit“ ausnutzen

Eine „NNRTI-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 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 T-20, Darunavir, Raltegravir etc. 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/μl 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/μl). 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).

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 fortführen, 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? 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. Einer Pilotstudie zufolge kann man wahrscheinlich 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-Mutation 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 auch hier zu keinem Anstieg der Viruslast über einen langen Zeitraum (Legrand 2005).

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 noch 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.

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. genotypische 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 des Patienten ist seit April 2006 unter AZT+3TC+TDF+TPV/r+RGV unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml.

Literatur zu Salvage-Therapien

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16759047>
- Benson CA, Vaida F, Havir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17041858>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483467>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15983922>
- 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 Angeles. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16549962>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16603849>
- Cloet 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17416261>
- Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. Abstract 788, 15th CROI 2008.
- Deeks S, and North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of the IeDEA. Trends in second virologic failure and predictors of subsequent mortality among ART-experienced patients: North American experience. Abstract 41, 15th CROI 2008, Boston.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720517>
- Deeks SG, Hoh R, Neillands 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16206068>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172188>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577413>
- Ford J, Boffito M, Maitland D, et al. Influence of atazanavir 200 mg on the intracellular and plasma pharmacokinetics of saquinavir and ritonavir 1600/100 mg administered once daily in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1009-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=16984898>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18098142>

18. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS* 2003, 17:1339-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=12799555>
19. 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.
20. Haubrich R, Cahn P, Grinsztajn B, et al. DUET-1: Week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Abstract 790, 15th CROI 2008.
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890833>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890833>
24. Johnson M, Grinsztajn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005, 19:685-694. <http://amedeo.com/lit.php?id=15821394>
25. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 2005, 19:145-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=15668539>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075539>
27. 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.
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
29. Landman R, Chazallon C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of dual-PI regimens for the treatment of ART-naïve HIV-1 subjects: 2IP ANRS 127, a Randomized pilot study. Abstract 779, 15th CROI 2008, Boston.
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12944569>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617271>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234856>
34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16184026>
35. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17215531>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17926645>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16964827>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15867496>
39. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238772>
40. Madruga JV, Cahn P, Grinsztajn 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617270>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18156994>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15171257>
43. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>
44. Napravnik S, Keys JR, Quinlivan EB, Wohl DA, Mikel OV, Eron JJ Jr. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:825-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=17415037>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199325>
46. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16080097>
47. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504850>
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12435691>
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513417>
50. Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, et al. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004, 18:1781-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316338>
51. Staszewski S, Babacan E, Stephan C, et al. The LOPSAO 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16956902>
52. Staszewski S, Daurer B, Gute P, et al. The Crisilop 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.
53. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, et al. 48-week results from BENCHMRK-2, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV. Abstract 789, 15th CROI 2008.

54. Ulbricht K, Stoll M, Behrens G, et al. Double protease inhibitor, RTI-sparing therapy regimen in naïve HIV-1-infected patients: 24-week virologic response analysis of the LORAN trial. Abstract 780, 15th CROI 2008, Boston
55. von Hentig N, Babacan E, Staszewski S, et al. Predictive factors for response to a boosted dual HIV-protease inhibitor therapy with saquinavir and lopinavir in extensively pre-treated patients. *Antivir Ther* 2007;12:1237-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=18240863>
56. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17296738>
57. 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.
58. Walmsley SL, Thorne A, Loufy 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17468667>
59. 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>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370521>
61. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17479946>
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16798623>

10. Wann die ART unterbrechen?

Eine aktuelle Übersicht zu Therapiepausen

Christian Hoffmann

In der CASCADE-Kohorte (8,300 Patienten in Europa) betrug die Wahrscheinlichkeit einer mehrwöchigen Therapiepause zuletzt etwa 16 % nach zwei Jahren (Toulioumi 2006). Viele Pausen werden gemacht, ohne dass es der Behandler erfährt. Sie sind schon deswegen ein Bestandteil antiretroviraler Therapien, ob man sie als Arzt nun befürwortet oder nicht. 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, Garcia 1999). Da die Viruslast in Kompartimenten wie dem ZNS, aber auch in Sperma und Vaginalflüssigkeit parallel geht (Garcia 1999, Neumann 1999), sollten die Patienten auf das erhöhte Infektionsrisiko während Therapiepausen hingewiesen werden. Vereinzelt wurden Infektionen während Therapiepausen beschrieben (Bernasconi 2001). Häufig ist anfangs sogar ein überschießender Rebound zu beobachten (De Jong 1997, Birk 2001), und erst nach Wochen pendelt sich die Viruslast auf dem alten, prätherapeutischen Level ein (Hatano 2000). Das Virus kommt offenbar nicht aus latenten Reservoiren – 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 sinken 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-Zellverluste von 200 oder 300/ μ l innerhalb weniger Wochen sind möglich, allerdings ist die Spannbreite groß. Je höher die CD4-Zellen und je schneller die CD4-Zellen unter ART angestiegen sind, desto schneller fallen sie (Tebas 2002). Auch andere Faktoren wie CD4-Nadir, Thymusgröße und Alter spielen 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).

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 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 wurden beschrieben (Ananworanich 2003). 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).

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 vielversprechenden 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 eine Viruslast 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. SSITT hat es gezeigt: eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort bei chronisch Infizierten ist unwahrscheinlich. Therapiepausen aus immunologischen Erwägungen außerhalb von Studien 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, Goujard 2007, 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 sind die Resistenzen schnell wieder dominierend (Delaugerre 2001). Nur vereinzelt wurden Fälle beschrieben, in denen Resistenzen offenbar „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 sieben Monate Therapiepause kam es zu einer allmählichen Reversion zum Wildtyp, und nach Wiederaufnahme der ART (die nach den vorangegangenen Resistenztests sieben Monate zuvor gar nicht hätte wirken dürfen) zu einer inzwischen 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 sogar ein erhöhtes AIDS-Risiko unter Therapiepausen ergab (Lawrence 2003+2006, Ruiz 2003, Ghosn 2005, Beatty 2006, Benson 2006,

Walmsley 2007). 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 (Hatano 2000, Wolf 2005), ist offen, ob dies das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen relevant zu senken vermag. In der SMART-Studie war das Risiko kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen während der STIs sogar erhöht (siehe unten). Derzeit scheint es fraglich, dass mit einzelnen oder wiederholten Pausen so viel an antiretroviraler Therapie eingespart werden kann, dass sich dies günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirkt.

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) zeigte einen moderaten Benefit auf das periphere Fett und auf die Lipide durch CD4-Zellgesteuerte Pausen (Visnegarwala 2007). Eine Rückbildung bei längeren Pausen scheint allerdings keineswegs sicher – wir haben eine Patientin, die in der Serokonversion therapiert wurde und nach eineinhalb Jahren einen „Buffalo Hump“ entwickelte. Dieser hat sich auch nach fast fünfjähriger Therapiepause nicht zurückgebildet.

Fazit: Mag es theoretisch begründbar sein, aus Sorge um Langzeittoxizitäten eine Therapiepause zu unternehmen: die aktuelle Datenlage liefert dafür noch 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 für dieses schlechte Ergebnis schien vor allem daran zu liegen, dass die Patienten zum großen Teil mit NRTIs vorbehandelt worden waren. Im Klartext: Wenn die Nukes wackeln, ist eine solche On-off-Strategie sehr problematisch.

ART nur an Werktagen? In der FOTO-Studie („Five On, Two Off“) wurde sie von Montag bis Freitag eingenommen und am Wochenende pausiert (= 28 % Ersparnis). Die Patienten hatten zuvor mindestens drei Monate eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Nach 48 Wochen war die Viruslast bei 26/29 Patienten (90 %) unter der Nachweisgrenze. Bemerkenswert: bei keinem Patienten unter Efavirenz war sie angestiegen, möglicherweise aufgrund der langen Halbwertszeit (Cohen 2007).

Längere, feste Pausen sind wohl in jedem Fall ungünstig. Sie haben sich als rezistenzanfälliger 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 vorzeitig 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 2006), allerdings nicht in der französischen WINDOW-Studie (jeweils zwei Monate Pause und Therapie, Marchou 2006). 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, Anan-woranich 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

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. 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).

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 **95 % Konfidenzintervall

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?

Trotz dieser 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 heute 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 engmaschiger 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

1. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 459-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890832>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942407>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18356603>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16759047>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17041858>
6. Bernasconi E, Vernazza PL, Bernasconi A, Hirschel B. HIV transmission after suspension of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001;27:209. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404544>
7. Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2001, 15: 1359-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504957>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16688094>
9. Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2313-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11089619>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17971716>
11. Cardelli 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15712083>
12. Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401:874-5.
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10868923>
14. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17434845>

15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975960>
16. Cote HC, Brumme ZL, Craik 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11893792>
17. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16782488>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18097226>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10611346>
20. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=9302437>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172188>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684940>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10630517>
24. Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinshemer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J AIDS* 2000, 25: 398-402. <http://amedeo.com/lit.php?id=11141239>
25. 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>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12870120>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15143462>
28. 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.
29. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=17135583>
30. Fagard C, Bandelier CY, Ananworanich J, et al. Biphasic decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. *AIDS* 2005, 19:439-41.
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16007538>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040544>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15213566>
34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416735>
35. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=10449278>
36. Ghosn J, Wirde 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16184034>
37. Goujard C, Marcellin F, Hendl-Chavez H, et al. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection: impact of a therapeutic vaccination strategy combined with interleukin (IL)-2 compared with IL-2 alone in the ANRS 095 Randomized Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1105-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=17919105>
38. 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.
39. 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
40. 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/μl followed by structured treatment interruption. Abstract 716, 15th CROI 2008, Boston
41. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F59-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371167>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10751137>
43. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000, 14: 1935-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997397>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930150>
45. Henry K, Katzenstein D, Cherng DW, et al. A pilot study evaluating time to CD4 T-cell count <350 cells/mm³ after treatment interruption following antiretroviral therapy +/- interleukin 2: results of ACTG A5102. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 140-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16760795>
46. Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000, 6:736-737. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>
47. Imanichi 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11106537>
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11089612>
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16897661>
50. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075539>

51. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17109338>
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18240867>
53. Lawrence J, Hulsiek 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16951642>
54. Lawrence J, Mayers DL, Hulsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *NEJM* 2003; 349: 837-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12944569>
55. Liszewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999, 340:1683-4.
56. Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000, 290:1591-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11090360>
57. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzaan G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004, 18:439-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090796>
58. Marchou B, Tangre P, Charreau J, et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window - ANRS 106). Abstract 104, 13th CROI 2006, Denver.
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>
60. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=11153667>
61. Molina-Pinelo S, Vivanco S, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16760798>
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15718839>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16184032>
64. Negro E, Rodriguez-Santiago B, Puig J, et al. Effect of prolonged interruption of ART on mitochondrial toxicity. Abstract 758, 13th CROI 2006, Denver.
65. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397562>
66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10491418>
67. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370434>
68. Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, et al. Final results of a randomized, controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication. Abstract 103, 13th CROI 2006, Denver.
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17197807>
70. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513417>
71. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441810>
72. Sellier P, Clevenbergh P, Mazon 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.
73. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=17721103>
74. Skiest 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483464>
75. Skiest 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17436222>
76. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964531>
77. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12198623>
78. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16868497>
79. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579263>
80. Ulmer A, Muller L, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15851376>
81. Visnegarwala F, Grund B, Thomas A, et al. The effects of intermittent, CD4-guided ART on peripheral limb fat and metabolic parameters: the SMART body composition substudy. Abstract 803, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29260.htm>
82. Walmsley SL, Thome 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17468667>
83. Walter H, Low P, Herrer 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12394791>
84. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15718848>
85. Wolf E, Hoffmann C, Proccaccianti M, et al. Long-term consequences of treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. *Eur J Med Res* 2005, 10:56-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=15817423>
86. Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2003, 8:411-5.
87. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001, 6: 191-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11808754>

11. Monitoring der ART

Christian Hoffmann

Was sollte bei HIV-Patienten im Labor routinemäßig kontrolliert werden? Was kann man an Werten erwarten? Im Folgenden werden Viruslast, CD4-Zellen, Routinechecks und Plasmaspiegel kurz besprochen. Zum Thema der Resistenzbestimmung siehe *Resistenzen*, Seite 329. Zur Erstvorstellung, bei der umfangreichere Untersuchungen sinnvoll sind, siehe ebenfalls das entsprechende Kapitel.

Viruslast

Die Viruslast, oft auch als „Virusload“ oder „Viral load“ bezeichnet, gibt die Virusmenge im Blut an. Neben der CD4-Zellzahl ist die Viruslast in den letzten Jahren zu dem wichtigsten Surrogatmarker der HIV-Infektion geworden (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004). Sie liefert wertvolle Hinweise dafür, wie hoch das Risiko einer Krankheitsprogression ist, ob eine antiretrovirale Therapie notwendig ist und ist gleichzeitig der entscheidende Wert für die Frage, ob eine Therapie erfolgreich ist. Die früher häufig verwendeten Surrogatmarker wie p24, Neopterin oder β_2 -Mikroglobulin sind seitdem überflüssig geworden. Auf sie kann verzichtet werden, da sie keine zusätzliche Information liefern.

Gemessen wird bei der Viruslast 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 oder mehreren „Logstufen“ ist die Rede, wenn sich die Viruslast um eine oder mehrere Zehnerpotenzen verändert.

Kopienzahl	Log ₁₀
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1000	3,0
10000	4,0
50000	4,7
100000	5,0
1000000	6,0

Bewertung

Je höher die Viruslast, desto größer ist das Risiko, dass die CD4-Zellen abfallen und es zu einer Krankheitsprogression bzw. 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 im Allgemeinen als hoch eingestuft. Eine Viruslast von unter 10.000 Kopien/ml (gelegentlich auch unter 5.000 Kopien/ml) gilt 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 Controlers, jenen Patienten, deren Viruslast auch ohne Therapie außerordentlich niedrig ist, ist bisweilen ein Abfall der CD4-Zellen zu beobachten (Stellbrink 2008). Wahrscheinlich ist die Viruslast bei Frauen insgesamt 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 dafür ist unklar. Ob sich dieses Phänomen auf die Therapieindikation auswirken soll, wird ebenfalls noch diskutiert.

Die Methoden

Es werden derzeit drei Methoden bzw. Assays verwendet: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), Branched DNA (b-DNA) und gelegentlich noch Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA). Diese Methoden unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Nachweisgrenzen als auch des linearen Bereichs, innerhalb dessen eine Messung zuverlässig bzw. reproduzierbar ist (siehe auch die Tabelle unten). Bei allen Methoden muss die winzige Menge viraler RNA zunächst vervielfältigt werden, um überhaupt etwas messen zu können. Bei PCR und NASBA wird die virale RNA über mehrere enzymatische Schritte umgewandelt und so in messbare Mengen vervielfältigt. Bei der b-DNA ist kein enzymatischer Schritt notwendig – die Signalverstärkung geschieht über die Bindung verzweigter DNA-Fragmente an die virale RNA. Das aktuelle Verfahren der PCR basiert auf einer Real-Time-Detektion (TaqMan-PCR, Roche) und besitzt einen linearen Messbereich von 40–10.000.000 RNA-Kopien/ml. Dadurch erübrigt sich die ultrasensitive Methode, die bei früheren PCR-Versionen (zum Beispiel Cobas Amplicor) notwendig war.

Zwar ist die Intra-Assay-Varianz für alle drei Methoden gut und verspricht reproduzierbare Werte, doch sollten die messbedingten Schwankungen berücksichtigt werden. So gelten Veränderungen von weniger als 0,5 Logstufen als nicht signifikant. Dies bedeutet, dass ein Abfall von zum Beispiel 4,3 auf 3,9 log (entspricht ca. 20.000 auf 8.000 Viruskopien/ml) nicht wirklich einen 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 auch falsch euphorisiert werden, hingewiesen werden.

Zwischen den Ergebnissen der drei Messmethoden können erhebliche Unterschiede liegen (Coste 1996). Es ist daher 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) – insbesondere 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 ausnahmsweise der Wechsel der Methode sinnvoll sein. Allerdings sind neuere Versionen durch verbesserte Primer besser 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. Wichtig ist auch die möglichst rasche Messung bzw. die korrekte Aufarbeitung und Versendung des abzentrifugierten Plasmas (dazu vorher Labor kontaktieren).

Tabelle 11.1: Messmethode, linearer Bereich und Nachweisgrenze sollten für den Kliniker auf jedem Befundbogen eindeutig angegeben sein.

Firmen	Roche/Abbott	Bayer Siemens	Organon
Methode	RT-PCR	b-DNA	Nuclisens HIV-1 QT
Linearer Messbereich	40 – 10.000.000	75 – 500.000	40 – 10.000.000
Vergleichbarkeit	Werte evtl. höher als b-DNA	Werte evtl. niedriger der PCR-Werte	Werte in etwa wie PCR
Vorteile	Hohe Spezifität, evtl. weniger falsch positive Werte als bei der b-DNA (Subtypen A-F)	Bei allen Subtypen (A-G) gleich gut, technisch relativ einfach	Bei allen Subtypen (A-G) gleich gut, großer linearer Bereich

Einflussfaktoren

Neben den methodisch bedingten Schwankungen gibt es eine ganze Reihe von Einflussfaktoren, die die Höhe der Viruslast zusätzlich beeinflussen können. 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, Kofeod 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 im Sinne so genannter Blips haben meist keine Bedeutung (siehe Kapitel *Therapieziele*, Seite 170). Nicht zuletzt sollte man immer auch an eine mögliche Verwechslung der Proben denken. Ungewöhnliche, unplausible Werte sollten zuerst mit dem Labor besprochen werden und anschließend, wenn dort keine Ursache sichtbar wird, kontrolliert werden – wo Menschen arbeiten, passieren Fehler.

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, dass die HIV-Infektion eine hohe Dynamik besitzt (Ho 1995, Perelson 1996). Wie dynamisch der Prozess aus Virusproduktion und Elimination ist, lässt sich leicht 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 sehr rascher Abfall zu beobachten, an den sich eine längere Phase anschließt, in der die Viruslast nur noch allmählich sinkt (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 (Rizzardi 2000). Ein typischer Abfall der Viruslast bei anfänglich hoher Viruslast (fast 4 Mio. Kopien/ml) ist in der folgenden Grafik dargestellt.

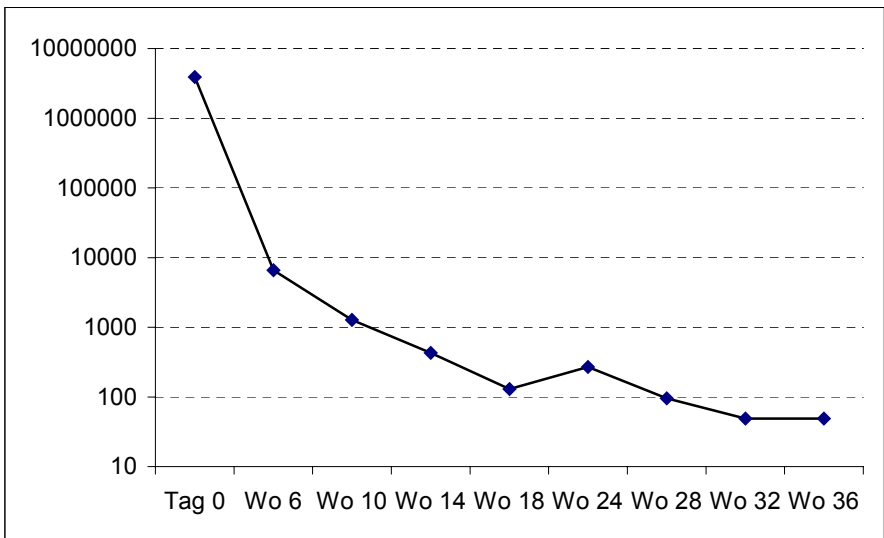


Abbildung 1: Typischer, biphasischer Abfall der Viruslast unter ART. Initial bestand eine hohe Viruslast, und erst zur Woche 32 lag die Viruslast erstmals unter 50 Kopien. Man beachte den kurzfristigen Anstieg zur Woche 24, der möglicherweise auf methodisch bedingte Schwankungen zurückzuführen war. Die ART wurde nicht verändert.

Zahlreiche Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob sich ein dauerhafter Therapieerfolg schon früh ablesen lässt (Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001, Thiabaut 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 2007). Praktische Relevanz haben diese Beobachtungen indes eher wenig. Aus unserer Sicht macht es keinen Sinn, die Viruslast schon nach einer oder zwei Wochen zu messen.

Wir messen die Viruslast in den ersten Monaten in der Regel etwa alle vier Wochen, bis sie – wichtigstes Ziel! – unter die Nachweisgrenze gesunken ist. Danach

ist eine Messung alle drei Monate sinnvoll. Bei Wiederanstieg sind natürlich auch kurzfristige Kontrollen notwendig. Man sollte sich dabei nicht von Krankenkassen unter Druck setzen lassen, deren Sachbearbeiter sich bisweilen auf die Argumentation zurückziehen, Viruslastmessungen seien nur quartalsweise sinnvoll.

Die Viruslast sollte bei einer Ersttherapie nach einem Monat mindestens unter 5.000 Kopien/ml liegen. Ein Wert darüber ist prädiktiv dafür, dass es auch später nicht gelingt, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Maggiolo 2000).

Die Viruslast kann auch in anderen Körperflüssigkeiten als Blut oder Plasma (zum Beispiel Liquor, Vaginal- oder Spermaflüssigkeit) einigermaßen zuverlässig gemessen werden. Dies ist allerdings eher von wissenschaftlichem Interesse und keine Methode für die Routine.

Praktische Tips im Umgang mit der Viruslast (siehe auch Kapitel 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*, Seite 25). 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 wichtigste Parameter bzw. 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, relativ teuer und zwischen 100-150 Euro pro Messung) 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 dem 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/ μl sind ohne weiteres möglich. In einer Studie lagen die 95 % Konfidenzintervalle bei einem echten Wert von 500/ μl zwischen 297 und 841/ μl . Bei 200 CD4-Zellen/ μl lag das 95 % Konfidenzintervall zwischen 118 und 337/ μl (Hoover 1993).

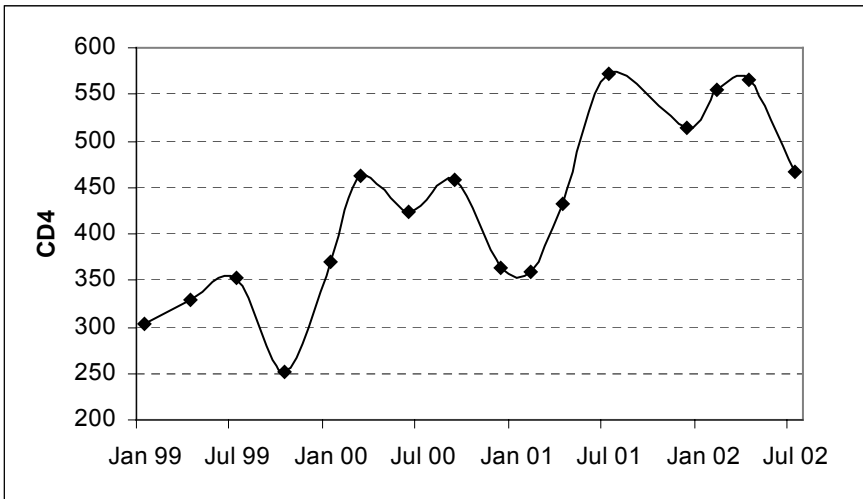


Abbildung 2: Beispiel für Schwankungen der absoluten CD4-Zellen/ μl im Verlauf von vier Jahren. Die Viruslast lag kontinuierlich unter 50 Kopien/ml, die ART blieb konstant.

Die CD4-Zellen sollten nur bei sehr unplausiblen Werten wiederholt gemessen 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 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, von Anfang an den Patienten über die physiologischen und methodenbedingten Schwankungen der Werte zu informieren. Ein Abfall von 1.200 auf 900 Zellen/ μl

ist meist ohne Bedeutung! Für viele Patienten ist die Mitteilung einer solchen Entwicklung 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 noch auf Bereiche unter 350/μl sinken, ist extrem gering (Phillips 2003). Die Patienten, die gelegentlich noch auf einer häufigeren Kontrolle des Immunstatus bestehen, kann man meist mit dem Hinweis beruhigen, dass mit den CD4-Zellen im Grunde 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 (Kofeod 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 1990 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 wie auch bei der Viruslast biphasisch (Renaud 1999, Le Moing 2002) mit einem raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten und deutlich geringeren CD4-Gewinnen danach. In einer Untersuchung an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen während der ersten 3 Monate monatlich um 21/μl. In den folgenden 21 Monaten waren es nur noch 5,5 CD4-Zellen/μl pro Monat (Le Moing 2002). Der anfänglich rasche Anstieg der CD4-Zellen ist möglicherweise durch eine Umverteilung bedingt. 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).

Eine Reihe von Faktoren kann das Ausmaß der Immunrestitution unter ART beeinflussen. Wichtig ist hier das Ausmaß 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). Insbesondere die bei Therapiebeginn noch vorhandenen naiven T-Zellen sind dabei ein Faktor, der die langfristige Immunrestitution mitbestimmt (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-Restauration gesehen – und umgekehrt 60jährige Patienten mit sehr guten, überdurchschnittlichen CD4-Zellanstiegen. Die Regenerationsfähigkeit des menschlichen Immunsystems ist individuell sehr unterschiedlich, und bis heute gibt es keine Methode, diese Kapazität verlässlich vorherzusagen.

Wahrscheinlich gibt es antiretrovirale Therapien wie zum Beispiel die Kombination aus DDI+Tenofovir, bei denen die Immunrekonstitution weniger gut ist als bei anderen. Diese Kombination sollte vermieden werden. Auch immunsuppressive Begleitmedikationen müssen beachtet werden (siehe hierzu auch *Therapieprinzipien*, Seite 170).

Über die Bestimmung der CD4-Zellen bzw. Lymphozytensubpopulationen hinaus gibt es eine ganze Reihe von weiterführenden Untersuchungen, mit denen die qualitative bzw. funktionelle Kapazität des Immunsystems gegenüber spezifischen Antigenen detaillierter getestet werden kann (Telenti 2002). Diese meist recht aufwendigen Methoden sind jedoch in der Routine-Diagnostik derzeit nicht notwendig, ihr Nutzen noch fraglich. Sie könnten allerdings eines Tages helfen, den individuellen Zustand des Immunsystems noch besser zu beschreiben und zum Beispiel jene (wenigen) Patienten identifizieren, die bei vermeintlich guten CD4-Zellen gefährdet sind, an opportunistischen Infektionen zu erkranken.

Praktische Hinweise zum Umgang mit CD4-Zellen

- Wie bei der Viruslast gilt: bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben.
- Je höher die Werte, desto größer sind die Schwankungen (zahlreiche Einflussfaktoren) – immer auch die relativen Werte und die 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.

Sonstige Routine-Checks - was sonst kontrollieren?

Neben CD4-Zellen und Viruslast sind eine Reihe weiterer 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 antiretrovirale Therapie einnimmt. Wenn eine Therapie begonnen oder umgestellt wird oder Beschwerden bestehen, sind selbst-

verständlich häufigere und, je nach Problem, weitere Untersuchungen erforderlich. Auch eine komplette, körperliche Untersuchung sollte regelmäßig stattfinden. Nicht selten fallen anlässlich einer solchen Untersuchung 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.

Tabelle 11.2: Jährliches Minimalprogramm bei stabilen Werten und Beschwerdefreiheit

	Patient unter ART jährlich	Untherapiert Jährlich
Blutbild, LDH, GOT, GPT, Krea, Bili, AP, Lipase, yGT, Glukose	4-6 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	2-4 x	1-2 x
Gynäkologische Untersuchung	1 x	1 x
Funduskopie bei CD4-Zellen < 200/ μ l	2-4 x	4 x

Bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l empfehlen wir halb- bis vierteljährlich Funduskopien zum Ausschluss einer CMV-Retinitis. Wünschenswert ist hier die Zusammenarbeit mit einem mit der HIV-Infektion vertrauten Ophthalmologen. Je besser die CD4-Zellen sind, desto seltener sind Funduskopien notwendig, bei normalen CD4-Zellen kann unserer Meinung nach auch ganz darauf verzichtet werden. Empfohlen werden dagegen CD4-Zell-unabhängig regelmäßige gynäkologische Untersuchungen mit PAP-Abstrichen (siehe hierzu auch die Europäischen Richtlinien: <http://hiv.net/link.php?id=185>). Auch rektale Untersuchungen (inklusive Proktoskopien) werden inzwischen von vielen Experten empfohlen, um Präkanzerosen und Analkarzinome rechtzeitig zu entdecken.

Derartige Empfehlungen oder Leitlinien werden allerdings sehr unterschiedlich umgesetzt. Aus unserer Sicht bzw. nach unseren subjektiven Erfahrungen (die vermutlich einigen Vorsorge-Befürwortern zuwiderläuft), sind routinemäßige Röntgen-Untersuchungen, Sonografien (Ausnahme: Patienten mit chronischen Hepatitiden, da hier ein hepatozelluläre 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*, Seite 625). Einen Tuberkulin-Tests (einmal jährlich Hauttest nach Mendel-Mantoux mit 5 IE) wiederholen wir nur, wenn er initial negativ war.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Bei vielen antiretroviralen Substanzen können die individuellen Plasmaspiegel aus den unterschiedlichsten Gründen (Compliance, Metabolismus, Absorption) erheblich schwanken. Ausreichende Plasmaspiegel sind jedoch für den virologischen Therapieerfolg entscheidend (Acosta 2000). In der VIRADAPT-Studie war eine ausreichende PI-Konzentration sogar noch wichtiger als die Kenntnis von Resi-

stanzmutationen (Durant 2000). Auch für NNRTIs wurde gezeigt, dass ausreichende Plasmaspiegel wichtig sind (Marzolini 2001, Veldkamp 2001). Ob ein TDM das virologische Ansprechen tatsächlich verbessert, ist jedoch nicht eindeutig bewiesen. Große randomisierte Studien, die dieser Frage überzeugend nachgegangen sind, gibt es nur wenige (Reviews bei: Clevenberg 2004, Westerberg 2006). In einer der wenigen neueren, randomisierten Studien zeigte sich lediglich ein Trend zugunsten eines besseren virologischen Erfolgs (Best 2007).

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. Wir selbst haben beobachtet, dass auch Patienten mit Rash unter Nevirapin sehr hohe Plasmaspiegel hatten.

Die Messung der Medikamentenkonzentration in Serum oder Plasma (therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist daher ein wichtiges Hilfsmittel der Therapieüberwachung geworden. TDM von Proteasehemmern und NNRTIs wird auch angesichts der zunehmenden Komplexität antiretroviraler Kombinationen wahrscheinlich in Zukunft noch wichtiger werden: Nicht jede Interaktion zwischen antiretroviralen Substanzen untereinander und mit eventuellen Begleitmedikationen ist untersucht worden.

Gleichwohl gibt es eine Reihe von Problemen mit TDM, die den breiten Einsatz noch limitieren. So macht die Messung von Nukleosidanaloga wenig Sinn, da sie erst intrazellulär in ihre aktiven Metabolite umgewandelt werden. Die intrazelluläre Messung befindet sich noch in der Erprobung.

Man misst daher zurzeit 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 erhebliche Unsicherheiten bei der Beurteilung der Plasmaspiegel. Bis randomisierte Studien vorliegen, die den klinischen Wert von TDM wirklich beweisen, sollte die Messung bzw. die Interpretation der Ergebnisse daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Nach den Deutsch-Österreichischen Therapieempfehlungen ist in folgenden Situationen eine Messung von Plasmaspiegeln zu empfehlen:

- bei komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können
- bei mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination
- bei Hinweisen auf eine Absorptionsstörung
- beim Auftreten toxischer Effekte
- bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion

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 unmittel-

bar 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

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17159654>
- Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, Yazdanapah Y, Losina E. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV Clin Trials* 2006;7:59-69. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16798621>
- Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007;46:433-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=17786128>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16505739>
- Haubrich R, Riddler S, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of PI-, NNRTI-, and NRTI-sparing regimens for first line therapy of HIV-1 infection: ACTG 5160s. Abstract 137, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28232.htm>
- 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
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131190>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860900>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577629>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15544452>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8950685>
- Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with didanosine, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
- Dieleman JP, Gyssems IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to didanosine plasma concentrations in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999, 13:473-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197375>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930147>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546861>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11694828>
- Galletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8757635>
- Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1557762>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182469>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853977>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462181>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
- Koite 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12023763>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192867>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
- Maggiolo F, Migliorino M, Pirali 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064502>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1967309>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>

34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=918247>
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352145>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479130>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461195>
39. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10029245>
40. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=10029245>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
42. 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.
43. Phillips A. CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090829>
44. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=11734232>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
46. Rizzardì 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10727446>
47. Roger PM, Breittmayer 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865398>
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15499544>
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15319675>
50. Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:137-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010168>
51. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
53. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090828>
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11017832>
56. Wu H, Kuritzkes DR, McClellon 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068574>

12. Prävention, Compliance, Kosten

Christian Hoffmann

Im Folgenden werden einige Aspekte der antiretroviralen Therapie diskutiert, die in den bisherigen Kapiteln nur am Rande zur Sprache gekommen sind.

Prävention

Mehr als 25 Jahre nach Entdeckung von HIV liegt eine prophylaktische Impfung in weiter Ferne. In 2007 wurden zwei mit großen Erwartungen gestartete Impfstudien vorzeitig beendet. Es scheint sicher: Eine Impfung, die die HIV-Infektion wirksam verhindert, wird nicht in den nächsten zehn Jahren kommen. Depression macht sich breit auf diesem Gebiet der HIV-Forschung. Es ist momentan völlig unklar, wie es weiter gehen soll. Nach Meinung vieler Experten gibt es derzeit keinen einzigen Erfolg versprechenden Vakzine-Kandidaten (Desrosiers 2008, Nathanson 2008). Viele fordern inzwischen, sich darauf einzustellen, dass eine Impfung möglicherweise nie kommen wird. 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 2007 gab es laut UNAIDS weltweit etwa 2,5 Millionen Neuinfektionen. Aus nahezu jeder größeren Stadt in den USA oder Europa werden kleine Syphilis-Endemien unter HIV-Infizierten gemeldet. In Deutschland steigt die Zahl der Neuinfektionen unter homosexuellen Männern seit 2001 kontinuierlich.

Mag auch ein Teil des Anstiegs auf ein verbessertes Test- und Meldeverhalten zurückzuführen - mit witzigen Werbespots oder gut gemeinten 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. Sexualverhalten ist nicht so ohne weiteres modifizierbar. Im Folgenden sollen vor allem medizinische Präventionsstrategien abseits der ABC-Regel diskutiert werden.

ART und Prävention

Die antiretrovirale Therapie ist ein außerordentlich wichtiger Beitrag zur Prävention, vielleicht sogar der wichtigste (Hosseinipour 2002). Dazu die 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 zwischen 1991 und 2003 zu einer Transmissionsrate von 8.6 %. Standen die infizierten Partner unter ART, wurde keine Infektion beobachtet.
- Unter 534 homosexuellen Männern 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. Aber gehen Viruslast im Plasma und Viruslast in anderen Körperflüssigkeiten parallel? Auch dazu ein paar Studien:

- In einer italienischen Studie war unter PI-haltiger ART ein Abfall von mehreren Logstufen sowohl im Plasma als auch im Sperma zu beobachten (Liuzzi 1999).
- In einer Schweizer Studie von 114 antiretroviral behandelten Männern mit einer Plasmavirämie unter 400 Kopien/ml war nur bei 2 (1,8 %) eine Viruslast im Sperma nachweisbar, verglichen mit 67 % in unbehandelten Kontrollen.
- Bei 205 HIV-infizierten Frauen mit einer Plasmavirämie unter 400, 400-9999 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 in einer Studie an 11 brasilianischen Frauen beobachtet (Vettore 2006).
- Bei 290 Frauen mit einer Plasmavirämie von unter 500 Kopien/ml hatten 44 (15 %) eine detektierbare HIV-1 RNA in cervicalen Abstrichen (Neely 2007). Der Nachweis war unabhängig assoziiert mit NNRTI-Therapie. Im Vergleich zu PI-haltiger ART war das Risiko etwa zweifach erhöht.
- In einer Studie von 34 Frauen mit einer Plasmavirämie von unter 80 Kopien/ml unter ART über mindestens 6 Monate wurden im Verlauf nur bei einer Frau eine Viruslast von über 80 Kopien/ml in der cervicovaginalen Flüssigkeit (CVF) festgestellt, verglichen mit 7 Rebounds im Plasma (Kwara 2008).
- Bei 122 Proben cervicovaginaler 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 Ab-

strichpräparaten 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.

Fazit: In den allermeisten 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 Vaginallflüssigkeit. Unter der Nachweisgrenze im Plasma bedeutet deshalb meist auch unter der Nachweisgrenze in anderen Körperflüssigkeiten. Allerdings gibt es durchaus Ausnahmen, die Wahrscheinlichkeiten dafür lagen in den obigen Studien zwischen 1 und 5 %. 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 keine publizierten Berichte zu Fällen, in denen es trotz wirksamer ART zu einer Transmission kam.

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 erste offizielle Statement einer Behörde zu diesem Thema hohe Wellen geschlagen hat. Kritiker befürchten, dass diese Veröffentlichung trotz ihrer Differenzierungen fälschlicherweise 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. 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 jedoch schon jetzt auf die durch das EKAF-Papier losgetretene Diskussion einstellen. Die Patienten werden mehr denn je Fragen stellen. Muss ich wirklich lebenslang ein Kondom benutzen? Man ist gut beraten, 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 In-

formationen 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 zu betonen, dass sich das EKAF-Statement auf stabile Beziehungen beschränkt. Gerade bei Gelegenheitskontakten ist unbedingt weiterhin Safer Sex anzuraten, auch um andere sexuell übertragbare Infektionen zu verhindern.

Die Deutsche AIDS-Hilfe hat bisher in der Diskussion noch nicht Position bezogen, bemüht sich um eine gemeinsame Stellungnahme mit Robert-Koch-Institut (RKI) und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Man darf gespannt sein, was in 2008 dazu veröffentlicht wird.

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 in Uganda, Kenia und Südafrika konnten dies in den letzten Jahren auch für HIV zeigen. Sie kamen zu bemerkenswert ähnlichen Ergebnissen (siehe 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 (Avert 2005)	3274	Über 18 Monate HIV-Inzidenz 0,85 vs 2,10/100 Personenjahre	60-61 %

TR = Transmissionsrisiko, teilweise unterschiedlich definiert/berechnet

Erklärt wird der protektive Effekt durch den Umstand, dass in der männlichen Vorhaut CD4-positive Langerhans-Zellen vorhanden sind, die als primäre Zielzellen die HIV-Infektion ermöglichen. Durch die Zirkumzision sinkt auch die Häufigkeit genitaler HSV-2-Infektionen (Tobian 2008). 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.

Eine Zirkumzision ist gleichwohl nicht ohne Probleme. Chirurgische Komplikationen (Infektionen, Nachblutungen) treten in etwa 3-4 % der Fälle 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 tendenziell häufiger (Waver 2008). Hauptgrund dafür war wahrscheinlich, dass die Paare nach dem Eingriff früher als empfohlen Sex miteinander hatten. Nach dem Eingriff ist deshalb unbedingt eine mehrwöchige Karenzzeit einzuhalten.

Präventive Behandlung anderer sexuell übertragener Erreger

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.

In einer doppelblind randomisierten Studie an 140 HIV-1/HSV-2-koinfizierten Frauen in Burkina Faso ohne Zugang zu ART führten 2 x 500 mg Valaciclovir zu einem signifikanten Rückgang sowohl der Plasma-Viruslast (0.53 Logstufen) als auch der genitalen HIV-RNA (Nagot 2007).

Kann man durch die medikamentöse Suppression von HSV-2 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 Plazebo. Alle Teilnehmer waren bei Studienbeginn HIV-negativ und HSV-2-positiv. Obgleich weniger HSV-Ultera im Verumarm beobachtet wurden, war die HIV-Inzidenz im Aciclovir-Arm mit 3,9/100 Personenjahre im Vergleich zu Plazebo (3,3/100) nicht reduziert. Die enttäuschenden Resultate wurden unlängst durch den Mwanza Trial bestätigt, der bei 821 Frauen in Tansania ebenfalls keine Reduktion fand (Watson-Jones 2008). Der Ansatz, mittels einer medikamentösen HSV-Therapie mit Aciclovir HIV zu verhindern, ist nach diesen Daten somit erst einmal hinfällig. Keinen protektiven Effekt hatte übrigens auch die prophylaktische Gabe von Azithromycin, die bakterielle Geschlechtskrankheiten verhindern kann (Kaul 2004).

Mikrobizide, Gleitcremes, Diaphragma

Mikrobizide sind chemische Substanzen, die, meist topisch als vaginale Gels appliziert, HIV und andere Erreger abtöten oder immobilisieren. Es werden derzeit sehr heterogene Mechanismen untersucht. Dazu gehören inaktivierende Stoffe, die virale Strukturen zerstören, aber auch Substanzen, die das Andocken an die Zielzelle hemmen oder antiretrovirale Medikamente wie Tenofovir oder der NRTI Stampidine (Übersicht: Stone 2006). Wünschenswert wären Mikrobizide, die auch gegen andere Geschlechtskrankheiten aktiv sind, da diese wie oben beschrieben das Risiko für die HIV-Transmission deutlich erhöhen (Schwebke 2005).

Festzuhalten ist, dass bisher kein Mikrobizid in klinischen Studien einen protektiven Effekt beweisen konnte. Teilweise stieg HIV-Transmissionsrisiko sogar, wie zum Beispiel unter Nonoxynol-9 (Van Damme 2002). Im Januar 2007 gab es einen weiteren Rückschlag. In einer randomisierten Studie des Contraceptive Research and Development Programme (CONRAD), einer Non-Profit-Forschungsorganisation, hatten 1.333 Frauen in Südafrika, Benin und Uganda entweder ein Plazebopräparat oder ein Mikrobizid aus Zellosulfat-Gel erhalten. Dieses Gel (Usher-cell[®]) hatte sich in früheren Studien als recht viel versprechend erwiesen (El-Sadr 2006). In einer Zwischenauswertung des CONRAD-Trails zeigte sich unter den Anwenderinnen von Zellosulfat ein erhöhtes HIV-Risiko, so dass die Studie

vorzeitig beendet wurde (<http://www.conrad.org>). Obwohl die Gründe für das erhöhte Risiko noch unklar sind, wurde sicherheitshalber eine weitere große Studie in Nigeria abgebrochen. Ob es mit den Mikrobiziden weiter geht, scheint nach diesen Resultaten fraglich. Methodische und ethische Probleme randomisierter Studien erschweren die Entwicklung wirksamer Mikrobizide zudem erheblich.

Auch die Anwendung von Diaphragmen und/oder Gleitcremes zusätzlich zu Kondomen hat übrigens keinen protektiven Effekt, wie eine randomisierte Studie zeigte (Padian 2007).

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 Emtricitabin. Allerdings sind derartige Studien nicht ohne Kritik geblieben. Auf Druck von Aktivisten und diversen Organisationen wurde in 2004 ein vom NIH und der Gates Foundation gesponserter Trial an kambodschanischen Prostituierten gestoppt, ebenso in 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. Ungeklärte Langzeitnebenwirkungen, Interaktionen, mögliche Resistenzen und auch ein vermehrter Druck auf die Prostituierten, auf Kondome zu verzichten – die ethischen und politischen Probleme dieser PREP-Ansätze sind beachtlich.

Angesichts der katastrophalen Zahl an Neuinfektionen weltweit bleibt PREP jedoch ein Ansatz, den es zu verfolgen gilt. Auf der Welt-AIDS-Konferenz in Toronto wurden erste Ergebnisse einer großen PREP-Studie vorgestellt (Petersen 2006). Rund 1.200 Frauen mit hohem HIV-Risiko in Ghana, Kamerun und Nigeria hatten täglich Placebo oder Tenofovir erhalten. Nach einem Jahr waren 6 versus 2 Seroconversionen zu beobachten. Obwohl dieser Unterschied nicht signifikant war, konnte in dieser Studie zumindest die Sicherheit der PREP gezeigt werden. Derzeit laufen mehrere große, placebokontrollierte CDC-Studien in den USA, Botswana und Thailand. Mit ersten verlässlichen Resultaten wird in 2009 zu rechnen sein.

Völlig unklar ist bislang, wie mit positiven Resultaten umzugehen sein wird. Im Tierversuch war eine PREP mit Tenofovir und FTC protektiv (Garcia-Lerma 2008). Gesetzt den Fall, auch die klinischen PREP-Studien beweisen die Wirksamkeit: Nach welchem Modus soll wer wann und auf wessen Kosten zukünftig eine PREP erhalten? Gefahren einer Resistenzentwicklung (bei nicht bekannter HIV-Infektion), sinkender Kondomgebrauch oder auch die Gefahr, dass die PREP-Medikamente zukünftig auf dem Schwarzmarkt gehandelt (und von Patienten nicht mehr regelmäßig eingenommen) werden, sind nur einige Aspekte, die zu bedenken sind. In der Schweiz hat man hierfür eine Kommission gegründet, die sich diesen Fragen schon im Vorfeld widmet, noch bevor der Nutzen der PREP wissenschaftlich erwiesen ist. In Deutschland schläft man.

Fazit: Angesichts der weltweit weiterhin dramatischen Ansteckungszahlen muss die Prävention neue Wege gehen. Die Propagierung von Safer Sex allein reicht nicht. Unter den medizinischen Ansätzen ist die antiretrovirale Therapie sicherlich die derzeit effektivste Strategie. Das EKAF-Papier wird in den nächsten Monaten weiter hohe Wellen schlagen. HIV-Behandler müssen sich mit ihm auseinandersetzen, ob sie es gutheißen oder nicht. Aus präventiven Gründen früher mit einer ART zu beginnen, kann aktuell nicht empfohlen werden. Protektiv neben ART ist außerdem die Zirkumzision. Andere präventive Ansätze wie die medikamentöse Therapie von Geschlechtskrankheiten, aber auch Mikrobizide sind bislang einen Wirkungsnachweis schuldig geblieben. Dies gilt bislang auch (noch) für die PREP. Diese wird allerdings, sofern erfolgreich, die HIV-Prävention nachhaltig verändern.

Compliance

Die Compliance ist die Achillesferse der antiretroviralen Therapie – eine schlechte Compliance ist ein wesentlicher, wahrscheinlich sogar der wichtigste Faktor für die Resistenzentwicklung und damit für das Therapieversagen (Review: Turner 2002). Durch eine nur partielle Virussuppression und die gleichzeitig vorhandenen, aber insuffizienten Medikamentenspiegel werden Resistenzen geradezu gezüchtet. Keine Frage – 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). 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 hierzulande, politisch korrekt, mehr vom Begriff der Adhärenz gesprochen. Dieser Begriff meint die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient erarbeiteten Vorgaben und 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 keinen der beiden Begriffe, weder Compliance noch Adhärenz, aber Tatsache bleiben drei Dinge:

1. Wenn man nur 5 % der Pillen nicht nimmt, gerät der Therapieerfolg in Gefahr
2. Ärzte überschätzen grundsätzlich die Compliance ihrer Patienten
3. Je komplexer die Therapie, umso schlechter die Compliance

„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, Frank 2002, 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 mit längerer Halbwertszeit, einer höheren Resistenzbarriere und insgesamt günstigerer Pharmakokinetik „verzeihen“ möglicherweise etwas mehr „Incompliance“. 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).

Wie wichtig die Compliance ist, zeigen auch die Erfolge bei Patienten mit Directly-Observed-Therapy (DOT) oder DAART (directly administered antiretroviral therapy), wie sie in einigen Gefängnissen in den USA praktiziert wird. In 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 (Altice 2007).

Eine schlechte Compliance bedeutet nicht nur virologisches Versagen. Sie hat auch immunologische Konsequenzen. In einer Analyse von zwei prospektiven Studien hatten Patienten mit einer Compliance von 100 %, 80-99 % und 0-79 % die Viruslast nach einem Jahr um 2,77, 2,33 und 0,67 Logstufen gesenkt. Zeitgleich waren die CD4-Zellen um 179, 159 und 53 CD4-Zellen angestiegen (Mannheimer 2002). Eine schlechte Compliance zeigt über die Surrogatmarker hinaus auch klinisch Wirkung. Patienten, die mehr als 10 % ihrer Medikamente nicht einnehmen, hatten in einer spanischen Untersuchung ein fast um den Faktor 4 erhöhtes Mortalitätsrisiko (Garcia 2002). Dieses wurde auch in anderen Studien festgestellt (Maher 1999, Hogg 2000, Wood 2004). Auch Krankenhausaufenthalte sind bei Patienten mit hoher Compliance seltener (Paterson 2000). Es ist außerdem damit zu rechnen, dass durch nicht complianten Patienten das Risiko steigt, dass primär resistente Viren übertragen werden.

Patienten sollten zumindest die Grundzüge der Resistenzentwicklung erklärt werden. Wichtig 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. Patienten müssen auf diese Gefahren hingewiesen werden. Dies sollte von Zeit zu Zeit wiederholt werden und ein Bestandteil der Routinebetreuung sein.

Darüber hinaus sind sehr unterschiedliche compliance-fördernde Strategien untersucht worden. Sie reichen vom Einsatz zusätzlicher Krankenschwestern bis hin zu regelmäßigen Anrufen bei den Patienten. Zumindest regelmäßige telefonische Erinnerungen scheinen keinen Effekt zu haben (Collier 2005).

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>

Zwölf Dinge, durch die die Compliance verbessert wird

1. Jeder Patient sollte einen schriftlichen (lesbaren!) Therapieplan bekommen, der gemeinsam am Ende des Gespräches noch einmal genau durchgegangen werden sollte. Auf dem Plan sollte eine Telefonnummer für Probleme/Rückfragen stehen.
2. Patient und Arzt sollten sich über den Therapieplan einig sein. Vorbehalte und skeptische Fragen seitens des Patienten sollten diskutiert worden sein.
3. Der Patient sollte das Gefühl haben, dass die Therapie nicht beliebig ausgewählt, sondern auf seine Bedürfnisse hin zugeschnitten wurde.
4. Eine neue Therapie oder eine Umstellung zu erklären erfordert Zeit und geht nicht zwischen Tür und Angel – alle Fragen sollten beantwortet sein.
5. Dem Patienten sollte in groben Zügen erklärt werden, warum Compliance wichtig ist. Es macht Sinn, solche Gespräche zu wiederholen – sie sollten nicht nur bei Therapie-Start oder -Wechsel geführt werden, sondern Teil der Routinebetreuung sein.
6. Es sollte erklärt werden, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist und was man dagegen tun kann.
7. Support Groups und andere Angebote sollten erwähnt bzw. vermittelt werden.
8. 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.
9. Der Patient sollte wissen, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf („die großen Pillen habe ich dann den letzten Monat weggelassen...“)
10. Das Ausstellen von Rezepten sollte notiert werden, damit die Einnahme wenigstens grob überprüft werden kann. Falls Unregelmäßigkeiten auffallen, sollten diese offen angesprochen werden.
11. Gerade am Anfang, wenn die Viruslast sinkt und die CD4-Zellen steigen, sollte der Erfolg dem Patienten mitgeteilt werden.
12. Depressionen behandeln!

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.

Die Frage, ob incomplianten Patienten weiter 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 sind Patienten, die die antiretrovirale Therapie aus Prinzip ablehnen. Oft sind diese Patienten in Behandlung bei jenen (fürchterlich fehlgeleiteten) Ärzten, 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). Für Behandler kann es mitunter sehr schwierig sein, die Patienten sehenden Auges in ihr Verderben laufen zu sehen, ohne etwas tun zu können. Aufklärungsgespräche sollten möglichst ausführlich sein und schriftlich niedergelegt werden. Dazu ein Beispiel aus der Behandlungsrealität:

Ca. 40-jähriger Patient mit langjährig bekannter, bislang nicht behandelter HIV-Infektion, 30 CD4-Zellen/ μ l und einer zerebralen Toxoplasmose, die sich nach vier Wochen Akutbehandlung nun deutlich zurückgebildet hat (im letzten MRT sind noch vereinzelte Läsionen nachweisbar). Der Patient stellt sich in der HIV-Ambulanz vor. Klinisch in recht gutem Zustand und 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 von einer HIV-Therapie 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 wohl 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 an den Patienten: 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 (siehe auch: <http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm>). Das Weltbild dieser Sektierer ist 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.

Kosten

Antiretrovirale Medikamente sind teuer. Die Präparate kosten in Deutschland zwischen 300 (Emtriva[®], Efavirenz[®]) und fast 2.000 Euro (Fuzeon[®]) pro Monat. Beachtliche Unterschiede liegen selbst innerhalb der Wirkstoffklassen. So ist der PI Crixivan[®] vergleichsweise billig, Aptivus[®] rund dreimal so teuer. Selbst bei den empfohlenen Primär-Therapien sind große Unterschiede erkennbar: So liegen die Jahres-Therapiekosten von zum Beispiel Kivexa[®]+Sustiva[®] mehr als 5.000 Euro niedriger als für Truvada[®]+Kaletra[®]. Für eine Kombinationstherapie eines Salvage-Patienten kommen im Jahr mitunter 50.000 Euro und mehr zusammen. Auch wenn die Kosten nicht die Therapieentscheidung beeinflussen sollten: Es ist wichtig, als Behandler ein Kostenbewusstsein für die Präparate zu haben.

Die Preispolitik der pharmazeutischen Industrie ist schwer durchschaubar. So kostet Combivir[®] in Deutschland sogar etwas weniger als AZT und 3TC, Trizivir[®] dagegen deutlich mehr als die Einzelsubstanzen – der Unterschied liegt bei rund 800 Euro/Jahr! Auch warum einige direkt konkurrierende Präparate (Nevirapin und Efavirenz oder 3TC und FTC) fast auf den Cent genau gleich viel kosten, andere Substanzen aus der gleichen Wirkstoffklasse sich dagegen gleich um 300 % unterscheiden, ist durch Entwicklungskosten allein sicher nicht zu begründen.

Keine Frage: es wird viel Geld mit ART verdient, und der Markt ist umkämpft. Ein Beispiel ist die Preispolitik der Firma Abbott um Norvir[®]. Als sich die Absatzzahlen des Konkurrenz-PIs Reyataz[®] (der Norvir[®] als Boosterung benötigt) denen des Abbott-Flagschiffes Kaletra[®] bedrohlich näherten, erwog man ernsthaft, die Norvir[®]-Tabletten vom Markt zu nehmen. Erst nach öffentlichen Protesten beließ man es bei einer 400%igen Preiserhöhung...

Bei aller Kritik und Kostendiskussion dürfen zwei Dinge nicht vergessen werden: Erstens die enormen Entwicklungskosten neuer Medikamente, die teilweise eine Milliarde Dollar und mehr betragen. Die weitaus meisten Substanzen schaffen es ohnehin nie auf den Markt. Selbst bei einer zugelassenen Substanz wie T-20 ist fraglich, ob die Entwicklungskosten überhaupt wieder eingespielt werden. Nach

Angaben von Roche verschlang allein die Entwicklung 600 Millionen Dollar. Um dies und die hohen Produktionskosten zu decken, müssten weltweit viele Tausend Patienten über Jahre mit T-20 behandelt werden – ein unrealistisches Szenario.

Zweitens gibt es wohl 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). Im Vergleich zu vielen anderen Therapien ist das billig. Behandlungen opportunistischer Infektionen, 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). Viele Patienten werden wieder arbeitsfähig, so dass volkswirtschaftlich insgesamt sogar Kosten reduziert werden (Sendi 1999).

Dies sollte man sich vergegenwärtigen, wenn es darum geht, sich gegen Krankenkassen zur Wehr zu setzen. Dort wird nämlich inzwischen nicht nur genauer hingesehen, sondern es werden teilweise absurde Rückfragen auf die HIV-Ärzte losgelassen. Auch durch Versuche der Krankenkassen, im Zuge des GKV-Modernisierungsgesetzes antiretrovirale Medikamente als Me-too-Präparate zu disqualifizieren, sollte man sich nicht unter Druck setzen lassen. Für jedes antiretrovirale Medikament gibt es gute Gründe. Allerdings ist man gut beraten, einen Einsatz außerhalb der bestehenden Indikationen gut begründen zu können.

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

Es sollte vor allem am Anfang nur Monats-Packungen verschrieben werden. Dies gilt auch, wenn eine Umstellung im Raum steht. Nur so kann vermieden werden, dass man bei Unverträglichkeiten oder mangelnder Wirksamkeit auf Pillenbergen sitzen bleibt. Wenn die ART vertragen wird und konstant wirkt, kann man auch für mehrere Monate rezeptieren. Die Verschreibung von mehr als drei Monatspackungen sollte allerdings vermieden werden. Aufgrund der Zuzahlungspflicht für jede Packung winken da viele Patienten sowieso ab.

Es wird sicherlich in Zukunft immer wichtiger, sich kontinuierlich über die Kosten der ART zu informieren. Nicht nur das AZT-Patent fällt – auch den Patenten für DDI, 3TC, D4T und Abacavir wird es noch in diesem Jahrzehnt an den Kragen gehen. Man darf gespannt sein, wie sich die Preise entwickeln werden. Bis zum Ende des Patentschutzes für den ersten PI ist übrigens noch etwas Zeit: Saquinavir wird erst 2010 freigegeben.

Literatur zu Kosten, Prävention, Compliance

1. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, et al. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *CID* 2007;45:770-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=17712763>
2. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; 2: 298. <http://amedeo.com/lit.php?id=16231970>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17321310>

4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17003695>
5. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001; 7:1016-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11533704>
6. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16123689>
7. Celum C, Wald A, Hughes J, et al. HSV-2 Suppressive therapy for prevention of HIV acquisition: results of HPTN 039. Abstract 32, 15th CROI 2008, Boston.
8. Cohen J. Cambodian leader throws novel prevention trial into limbo. *Science* 2004, 305:1092.
9. Collier AC, Ribaldo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16170757>
10. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA* 2004, 292:224-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249572>
11. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770544>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441806>
13. Desrosiers R. Scientific obstacles to an effective HIV vaccine. Abstract 91, 15th CROI 2008, Boston.
14. El-Sadr WM, Mayer KH, Maslankowski L, et al. Safety and acceptability of cellulose sulfate as a vaginal microbicide in HIV-infected women. *AIDS* 2006; 20: 1109-16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16691061>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523273>
16. 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. <http://hiv.net/link.php?id=203>
17. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J AIDS* 2002, 31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
18. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001;344:824-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11248160>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16327322>
20. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S61-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546786>
21. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Imm Defic Syndr* 2002, 30: 105-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12048370>
22. Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med* 2008;5: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18254653>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16540942>
24. 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. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30666.htm>
25. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
26. Hosseinipour M, Cohen MS, Vemazha PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34:1391-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981736>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15173146>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18220480>
29. 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: <http://amedeo.com/lit.php?id=10780708>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426074>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17630552>
32. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9758579>
33. Lie RK, Emanuel EJ, Grady C. Circumcision and HIV prevention research: an ethical analysis. *Lancet* 2006; 368: 522-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890839>
34. Liuzzi G, Chiriani 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682154>
35. Maher 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634197>
36. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915001>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11903770>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590535>
39. Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med* 2007;356:790-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=17314338>
40. Nathanson N. AIDS vaccine at the crossroads. Abstract 92, 15th CROI 2008, Boston.
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17106279>
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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11741161>
43. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17631387>

44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10877736>
45. Peterson L, Taylor D, Clarke EEK, et al. Safety and preliminary effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for prevention of HIV infection in women Abstract. XVI IAC 2006, Toronto.
46. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:81-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090833>
47. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:9219. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738050>
48. Schwarze S. Getreterer Quark wird breit, nicht stark: Was man von den "AIDS-Skeptikern" wirklich lernen kann. <http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm>
49. Schwelbe 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.
50. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397543>
51. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523777>
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15766651>
53. Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? *PLoS Med* 2005; 2:e234.
54. 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
55. Stone A, Jiang S. Microbicides: stopping HIV at the gate. *Lancet* 2006; 368: 431-3.
56. 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.
57. Tovnanabutra 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873077>
58. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl 2: S143-51. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12001036>
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12383665>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708281>
61. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16038980>
62. 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; Pub ahead of print. <http://amedeo.com/lit.php?id=18337596>
63. 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.
64. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=16581731>
65. 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: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16822094>
66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076240>
67. 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; 79:860-868. <http://amedeo.com/lit.php?id=15613314>

7. Management von Nebenwirkungen

Christiane Schieferstein und Thomas Buhk

Nebenwirkungen von Medikamenten – auch unerwünschte Medikamentenwirkungen genannt – können die Behandlung der HIV-Infektion erheblich erschweren, weil sie im subjektiven Empfinden des Patienten zu Hauptwirkungen werden können. Adhärenzprobleme, Therapiewechsel oder –abbrüche sind oft die Folge. So brachen im Jahre 2000 ca. 25 % der Patienten die ART innerhalb des ersten Jahres aufgrund von Nebenwirkungen ab (d'Arminio Monforte 2000), Magen-Darm Probleme sind der häufigste Grund für einen Therapieabbruch oder Wechsel (O'Brien 2003). Patienten, die über Nebenwirkungen berichten, sind häufiger nonadhärent (Ammassari 2001). Aus Sorge um mögliche Nebenwirkungen nimmt mehr als ein Viertel der Patienten Medikamente nicht in der empfohlenen Dosis (Chesney 2000).

Die Patienten sollten daher über mögliche Nebenwirkungen umfassend und verständlich informiert werden. Dies kann bei einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir Leben retten und irreversible Nieren- oder Nerven-Schäden verhindern. Die Vorbereitung auf etwaige Probleme und mögliche Lösungen verbessert außerdem die Akzeptanz und Adhärenz erheblich.

Bei aller Aufklärung dürfen die Patienten allerdings auch nicht verängstigt werden – die umfangreichen Beipackzettel tun oft ohnehin ein Übriges. Mitunter ist es schwierig zu unterscheiden, ob ein Symptom durch die HIV-Infektion hervorgerufen wird oder durch die antiretrovirale Therapie. Eine genaue Anamneseerhebung mit der Frage nach begleitenden Medikamenten (wie z. B. Protonenpumpenhemmern oder Phytotherapeutika wie Johanniskraut) ist wichtig. Intensität, Fluktuation und Reproduzierbarkeit der Beschwerden sind weitere wichtige Aspekte.

Vorweg sei betont, dass die meisten Patienten ihre ART über Jahre hinweg gut tolerieren. Dennoch sind auch bei beschwerdefreien Patienten Kontrollen in mindestens dreimonatigen Abständen zu empfehlen. Zu Beginn einer neuen ART empfehlen wir die erste Wiedervorstellung sogar nach ein bis zwei Wochen und in den folgenden ersten vier Monaten in vierwöchentlichem Rhythmus. Anamnese (Allergien? Unverträglichkeiten?), eine symptom-orientierte körperliche Untersuchung, sowie das Messen der Vitalparameter sind empfehlenswert. 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.

Zu den metabolischen Störungen siehe Kapitel *Lipodystrophie-Syndrom*, Seite 305.

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen. 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 ist ein mögliches Symptom vor allem bei AZT. Diarrhoen treten vor allem bei ritonavirhaltigen Kombinationstherapien auf. Selten können sie auch unter 3TC und DDI auftreten. Unter AZT kann eine seltene, aber ausgeprägte Form von ga-

stritischen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen gleich zu Beginn der Therapie auftreten. AZT sollte dann ersetzt werden.

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 das Medikament auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Sollte allerdings die Nüchtereinnahme vorgeschrieben sein, können kleine Mengen an Salzstangen oder fettarme salzige 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, und 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[®]). Hier sind bei regelmäßiger Einnahme oder höheren Dosierungen Dyskinesien als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu beachten. Ebenfalls in Frage kommen Dimenhydrinat (Vomex A[®]), Dimeticon (Sab simplex[®] Kautabletten), Simeicon (Sab simplex[®] Suspension) oder 5HT3-Antagonisten wie Ondansetron (Zofran[®]). Bei Ondansetron und vergleichbaren Substanzen sollte mit der Krankenkasse Rücksprache gehalten werden, weil sie teuer und nur zur Behandlung chemotherapie-induzierter Übelkeit zugelassen sind.

Antiemetika sollten nicht bei Bedarf, sondern für ein bis zwei Wochen regelmäßig eingenommen werden, am besten 30-45 Minuten vor jeder ART-Einnahme. Persistiert die Übelkeit über einen Zeitraum von 2 Monaten hinaus, so ist eine Therapieumstellung zu erwägen – andernfalls sind Adhärenzprobleme vorprogrammiert.

Diarrhoe

Wichtigste Maßnahme bei massivem Durchfall ist der Ausgleich von Flüssigkeits- und Mineralstoffverlusten. Sind bei den Durchfällen andere Ursachen wie zum Beispiel Infektionen, eine Sprue oder eine Laktoseintoleranz mittels Stuhlkulturen, einer Magen-Darmspiegelung mit Biopsie und einem H₂-Atemtest ausgeschlossen, empfiehlt sich das Vermeiden schwer verdaulicher Nahrungsmittel (wie Fett- und Zuckerreiches). Als symptomatische Therapie helfen bewährte Hausmittel (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: „Hausmittel“ zur Linderung von Durchfällen

Pektinkost

Pektin ist ein unverdaulicher Ballaststoff, der Wasser und Giftstoffe bindet und so Durchfall lindert. Pektin 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

Haferschleim- oder Reisschleimsuppen wirken beruhigend auf den Magen-Darmtrakt und lassen sich mit pektinhaltigen Nahrungsmitteln und Jodsatz gut kombinieren.

Gerbstoffe

Schwarz- und Grüntee, getrocknete Heidelbeeren (Tee, Pulver) und dunkle Schokolade enthalten einen hohen Anteil an Gerbstoffen, die den Durchfall lindern helfen.

Bei Elektrolytverlusten sind Sportgetränke oder Kräutertees wie auch Elektrolytlösungen in Pulverform sinnvoll (z. B. Elotrans[®], Oralpädon[®], Santalyt[®]) an (Higleyman 2000, Sherman 2000). Man kann eine Dehydrationslösung selbst herstellen: 5 Orangen auspressen, abgekochtes raumtemperiertes Wasser oder Tee zu einem Liter auffüllen und einen Teelöffel Jodsatz und zwei Esslöffel Zucker dazugeben.

Bei PI-assoziierten Diarrhoen haben sich Haferkleie-Tabletten als wirksam erwiesen. Sie sind preiswert und können gleichzeitig mit der antiretroviralen Therapie eingenommen werden (Tagesdosis 1500 mg).

Die orale Gabe von Glutamin (10-30 g/Tag) oder Alanyl-Glutamin (bis 44 g/Tag) kann die Diarrhoe lindern und die Malabsorption antiretroviraler Medikamente wesentlich reduzieren (Bushen 2004, Heiser 2004). Flohsamen sind auch gut wirksam (Mucofalk[®], Metamucil[®] oder Pasomucil[®] – 2-6 Mal täglich ein Teelöffel, max. 30 g/Tag). Sie sollten nicht mit Loperamid oder Opiumtropfen und zeitlich versetzt zu den HIV-Medikamenten eingenommen werden.

Bei PI-assoziierten Diarrhoen kann Kalzium helfen (Turner 2004) und zwar in einer Dosierung von 2 x 500 mg/d (Kalziumkarbonat, z. B. Kalzium 500 dura[®] oder Calcium Sandoz forte[®]). Weil Kalzium viele Substanzen bindet, sollte es ebenfalls in einem mindestens zweistündigen Abstand zur ART eingenommen werden.

Eine Reihe von Hefepilzen oder Probiotica verdrängen unerwünschte Bakterien aus dem Darm, so dass sie sich bei infektiösen Enteritiden eignen. Präparate mit z. B. Saccharomyces boulardii (Perenterol[®]) oder Lactobacillus acidophilus und bifidus (z. B. Omnisept Durchfallkapseln[®]) können gelegentlich sogar medikamenten-assoziierte Diarrhoen bessern. Das synthetische Pankreasenzym Pankreaslipase (Ultrase) ist ebenfalls wirksam bei PI-assoziierten Diarrhoen. Es ist in USA, nicht jedoch in Deutschland, erhältlich.

Sind mit den beschriebenen Maßnahmen die Diarrhoen nicht ausreichend behandelbar und lässt sich die antiretrovirale Therapie nicht modifizieren, sollte mit Loperamid (Imodium[®], initial 2-4 mg, dann jeweils 2 mg nach jedem Durchfallschub, maximal 16 mg am Tag) oder der 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 Tropfen - cave Ileus-Gefahr bei Überdosierung).

Hepatotoxizität

Leichte Leberwerterhöhungen sind unter ART häufig, schwere Leberschäden kommen in bis zu 6 % vor (Becker 2004). Leberversagen ist dagegen sehr selten (Nunez 2005). Hepatotoxizität ist bei Patienten mit hepatischer Vorschädigung (virale Hepatitiden, Alkoholabusus, metabolische Schäden) häufiger (Soriano 2008).

Schwere Leberschäden wurden vor allem unter Nevirapin, Ritonavir und Tipranavir beobachtet. Aber auch für Darunavir, Indinavir, Atazanavir, Efavirenz, Nelfinavir und verschiedene Nukleosidanaloga (Carr 2001, Clark 2002) gibt es Berichte über schwere Verläufe. Vereinzelt wurden unter Nevirapin tödliche Fälle von Leberversagen beschrieben (Rachlis 2007, Bjornsson 2006, De Maat 2003, Law 2003).

Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Leberschädigung sind Transaminasenerhöhung vor Beginn der Therapie, chronische Hepatitis B- oder C- Koinfektion, die Einnahme von lebertoxischen Medikamenten, PI-Therapie, Thrombozytopenie und Niereninsuffizienz (Servoss 2006, Sulkowski 2002). Bei vorgeschädigter Leber sollten unter ART die Leberenzyme sehr engmaschig (siehe unten) kontrolliert werden.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Hepatotoxizität gibt es deutliche Unterschiede: die durch mitochondriale Toxizität verursachte hepatische Steatosis unter NRTIs wird nach mehr als 6 Monaten manifest (Montessori 2003), Hypersensitivitätsreaktionen mit Leberbeteiligung, wie sie für NNRTIs typisch sind, treten dagegen in den ersten 12 Wochen auf. PIs können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie zu Hepatotoxizität führen, insbesondere bei Patienten mit chronischer viraler Hepatitis und bei Therapie mit geboostertem Atazanavir, Indinavir oder Tipranavir (Sulkowski 2004). Eine mögliche Ursache ist ein Immunrekonstitutionssyndrom unter ART mit erhöhter zytolytischer Aktivität gegen hepatitisvirusinfizierte Leberzellen.

Bei Verdacht auf eine hepatische Reaktion sollte das betreffende Medikament daher definitiv abgesetzt werden.

Nevirapin

Unter Nevirapin kommt es häufiger als bei anderen antiretroviralen Medikamenten zu Hepatotoxizität. Das klinische Spektrum reicht von klinisch asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis hin zum plötzlich auftretenden tödlichen Leberversagen (Bjornsson 2006). Auch im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe kann Nevirapin zu fatalem Leberversagen führen. Bei Einmalgabe zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung sind bisher keine tödlichen Verläufe bekannt (Jackson 2003).

Die symptomatische Lebertoxizität unter Nevirapin scheint von Geschlecht, Immunstatus und Body-Mass-Index (BMI) abhängig zu sein. Die retrospektive Analyse der Datenbank der Firma Boehringer Ingelheim zeigte, dass Frauen im Vergleich zu Männern, Frauen mit CD4-Zellzahlen $> 250/\mu\text{l}$ und Männer mit CD4-Zellzahlen $> 400/\mu\text{l}$ ein leicht erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität haben. Hierbei handelte es sich fast ausschließlich um antiretroviral naive Patienten. In einer Kohorte von antiretroviral naiven Schwangeren in Mozambique konnte ebenfalls gezeigt werden,

dass schwere Lebertoxizität bei höheren CD4-Zellzahlen häufiger auftrat (Jamisse 2007). Boehringer Ingelheim weist daher in seiner Gebrauchsinformation darauf hin, dass Nevirapin bei Frauen mit CD4-Zellzahl $> 250/\mu\text{l}$ oder bei Männern mit CD4-Zellzahlen $> 400/\mu\text{l}$ nur verabreicht werden sollte, "falls der Nutzen das Risiko überwiegt" (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm>).

Derart erhöhte Risiken bestehen allerdings offenbar vor allem bei therapie-naiven Patienten; bei vorbehandelten Patienten, die auf Nevirapin wechseln, scheint das Risiko hingegen deutlich geringer zu sein (Mallolas 2006). Eine weitere Vergleich von 742 Patienten, deren Therapie entweder Nevirapin oder Efavirenz beinhaltete, zeigte unter Nevirapin keine erhöhte Hepatotoxizität, und zwar unabhängig vom Geschlecht oder der CD4-Zellzahl (Manfredi 2006).

Ein relevanter Risikofaktor scheint eine chronische Hepatitis C zu sein. Falls möglich sollte bei diesen Patienten Nevirapin vermieden werden (Tossonian 2006, de Lazzari 2006, Torti 2007). Eine Studie zeigte überdies einen Zusammenhang zwischen Nevirapin-assoziiierter Lebertoxizität und niedrigem BMI: Frauen mit einem BMI $< 18,5$ hatten ein erhöhtes Risiko (Sanne 2005).

Die Lebertoxizität bei Nevirapin tritt in der Regel in den ersten 18 Wochen nach Therapiebeginn auf. Falls die Leberenzyme über das 3,5-fache der Norm ansteigen, muss Nevirapin sofort gestoppt werden. Haben sich die Leberwerte nach Absetzen wieder normalisiert und zeigt der Patient keine klinischen Zeichen einer Hepatitis, kein Exanthem und keine Allgemeinsymptome, kann man individuell entscheiden, ob Nevirapin – unter engmaschigen Kontrollen! - erneut eingesetzt wird. Bei erneutem Anstieg der Leberenzyme muss Nevirapin für immer abgesetzt werden.

Protease-Inhibitoren

Atazanavir und Indinavir inhibieren die UDP-Glucuronyltransferase und verursachen in bis zu 47 % eine Erhöhung des indirekten Bilirubins. In der Regel geht diese Bilirubinerhöhung nicht mit Symptomen eines Leberzellschadens einher. Sie entspricht pathophysiologisch einem Morbus Meulengracht und ist von der Höhe des Atazanavirspiegels abhängig (Smith 2006). Dennoch brechen einige Patienten die Therapie wegen Ikterus ab. Patienten mit Polymorphismus für UGT1A1*28 sind besonders häufig von der Hyperbilirubinämie betroffen, eine Genotypisierung vor Therapie ist jedoch nicht kosteneffektiv (Rotger 2005, Rodriguez-Novoa 2007). 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 konstant erhöht, sollte Atazanavir abgesetzt werden: Niemand weiß um die Langzeitfolgen konstant erhöhter Werte.

Unter Tipranavir können Hepatitiden bzw. signifikante Leberschäden, darunter selten auch tödliche Fälle, auftreten. In einer Phase III-Studie mit 1.458 Patienten waren unter Tipranavir/r deutlich häufiger die Leberwerte signifikant erhöht (17,5 % versus 9,9 % innerhalb von 24 Wochen, 24,4 % gegenüber 12,8 % innerhalb von 48 Wochen) als bei anderen geboosterten PIs (Aptivus® Prescribing Information 2006). Patienten mit chronischer Hepatitis haben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für erhöhte Transaminasen unter Tipranavir. Bei Leberbeschädigung und bei chronischer Hepatitis sollte Tipranavir nur zurückhaltend und unter regelmäßiger Kontrolle der

Leberwerte eingesetzt werden. Bei Leberzirrhose Stadium B oder C nach Child ist die Einnahme kontraindiziert.

Vor ART-Beginn sollte neben der Hepatitisserologie auch eine Oberbauch-Sonographie durchgeführt werden, 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 in der Anfangsphase 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, Laktatspiegel?), 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 (Nachweis einer mikrovesikulären Steatose und deformierter, vergrößerter Mitochondrien) von anderen Leberschäden abgrenzen.

Um die Häufigkeit schwerer hepatischer Komplikationen zu reduzieren, ist die Hepatitis C-Koinfektion möglichst vor einer ART zu behandeln (siehe Kapitel *Hepatitis C*, Seite 547). Bei chronischer Hepatitis B werden möglichst HBV-wirksame Substanzen wie 3TC/FTC und Tenofovir in die ART integriert. 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 (z. B. ACE-Hemmer oder Antidepressiva). Zuweilen neigen Spezialisten diesbezüglich zu einem Tunnelblick...

Nierenkomplikationen

Tenofovir

Tenofovir (Viread[®] oder auch in Truvada[®] und Atripla[®]) ist wie die beiden nephrotoxischen Substanzen Adefovir und Cidofovir ein Nukleotidanalogen. In Tierversuchen hatte sich eine dosisabhängige Nephrotoxizität gezeigt. Schwere Fälle sind selten, jedoch entwickeln eine signifikante Zahl der Patienten eine renale Dysfunktion (Crane 2007, Sax 2007). In einer Studie zeigte sich bei 2,2 % der Patienten eine Erhöhung des Serumkreatinins (Nelson 2007). Klinisch präsentiert sich die Tenofovir-Nephrotoxizität als akutes Nierenversagen, als proximale Tubulopathie mit Fanconi-Syndrom und als nephrogener Diabetes insipidus; eine hypophosphatämische Osteomalazie und Hypokaliämien sind selten (Rollet 2003, Saumoy 2004). Der Ort der Schädigung ist der proximale Tubulus. Es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose, Phosphat, Kalium, Bikarbonat, Harnsäure,

Aminosäuren und Proteinen im Urin. Die Nephrotoxizität tritt oft erst nach mehreren Monaten auf, mitunter aber auch zu Beginn der Therapie (Hansen 2004, Izzedine 2004, Rifkin 2004). Risikofaktor ist eine verhältnismäßig hohe Tenofovir-Exposition. Diese kann durch eine verminderte Ausscheidung bei Nierenfunktions-einschränkung bedingt sein, aber auch durch die gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Substanzen, durch die Gabe von Amprenavir und/oder DDI oder bei geringem BMI. PIs wie Lopinavir/r und Atazanavir interagieren mit Tenofovir auf der Ebene des Transports organischer Anionen am proximalen Tubulus. Dies führt dort zu erhöhten Konzentrationen von Tenofovir (Izzedine 2004 und 2007, Rollet 2003, Zimmermann 2006). Allerdings konnte in drei Studien keine erhöhte Tenofovir-assoziierte Nephrotoxizität bei Komedikation mit Lopinavir/r, Atazanavir oder Ritonavir nachgewiesen werden (Gallant 2005, Antoniou 2005, Crane 2007). Ein weiterer Risikofaktor scheint eine lange NRTI-Vormedikation zu sein (Saumoy 2004). Aber auch ohne diese prädisponierenden Faktoren ist eine Nephrotoxizität 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 sollten ggf. alle zwei Wochen kontrolliert werden. 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) sollte Tenofovir nicht verordnet werden.

Die gleichzeitige Gabe mit anderen nephrotoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder IL-2 gilt es zu vermeiden. In der Regel normalisiert sich Nierenfunktion rasch nach dem Absetzen (Izzedine 2004, Rifkin 2004, Roling 2006).

Auch CK- bzw. CK-MB-Erhöhungen ohne klinischen Hinweis auf eine myokardiale Ischämie oder Rhabdomyolyse werden unter Tenofovir beobachtet (Fung 2002). In einer Studie wurde gezeigt, dass es sich um eine Makro-CK (CK-MB2) handelt. Als Ursache wird entweder ein direkter zytotoxischer Effekt oder eine insuffiziente Ausscheidung der Makro-CK angenommen. Nach Absetzen ist die CK-Erhöhung rückläufig (Schmid 2006).

Indinavir

Nierenprobleme können auch unter dem PI Indinavir auftreten, vor allem bei hohen Plasmaspiegeln. Auslöser sind Indinavir-Kristalle, die bei bis zu 20 % der Patienten im Urin zu finden sind. Etwa 10 % der Patienten haben eine röntgen-negative Nephrolithiasis mit Nierenkoliken. Risikofaktoren sind ein niedriger Body-Mass-Index, Interaktionen oder individuelle Spiegelschwankungen. Durch die Einnahme des geboosterten Indinavirs mit einer leichten Mahlzeit können nephrotoxische Spitzenkonzentrationen verhindert werden (Aarnoutse 2003). Spiegelkontrollen und entsprechende Dosisanpassungen können sinnvoll sein (Collin 2007, Wasmuth 2007). Ein Absetzen der Therapie nach einmaliger Nierenkolik ist in der Regel nicht notwendig. (siehe auch *HIV und Niere*, Seite 573).

Atazanavir

Ca. 7 % der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden. Nephrolithiasis tritt daher auch bei Atazanavir auf, jedoch deutlich seltener als bei Indinavir. Bisher wurden wenige Fallberichte veröffentlicht. Dem FDA Adverse Event Reporting System wurden bislang ca. 30 Fälle von symptomatischer Nephrolithiasis gemeldet (Chang 2006, Pacanowski 2006, Anderson 2007, Chan-Tack 2007).

Neurologische Nebenwirkungen

Periphere Polyneuropathien (PNP)

Periphere Polyneuropathien werden vor allem durch so genannte D-drugs wie DDI oder D4T hervorgerufen, die normalerweise nicht mehr Bestandteil einer ART sind (siehe *Neuromuskuläre Erkrankungen*, Seite 667). Die PNP zeigt dabei meist ein distal symmetrisches Verteilungsmuster mit sensomotorischen Ausfällen. Die Patienten klagen über Parästhesien und Schmerzen an Händen und Füßen, die häufig erst nach Monaten auftreten. Auch die HIV-Infektion selbst kann zu einer PNP führen, durch die D-drugs tritt sie jedoch rascher auf. Die Patienten sollten über die Beschwerden informiert werden.

Andere Risikofaktoren, die die Entstehung einer PNP begünstigen oder verschlimmern können, sind zu bedenken: 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 der PNP hat sich die semiquantitative Messung des Vibrationsempfindens bewährt, das bei einer PNP oft als erstes gestört ist. Dazu wird eine Stimmgabel auf die Knöchelinnen- und/oder außenseite oder auf das Großzehengrundgelenk angesetzt. Bei der Stimmgabel nach Rydel-Seiffer wird eine Frequenz von 64 Hz erzeugt. 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 die ersten 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. Mit Tens-Geräten von der Firma Schwa-Medico (<http://www.schwa-medico.de>) können mit einem Reizstromgerät elektrische Spannungen transkutan appliziert werden. 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 bei bis zu 40 % der Patienten zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Schlafstörungen und Alpträume, aber auch Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, Wesensveränderungen und Suizidgedanken auf. Man beobachtet sie vor allem in den ersten Tagen und Wochen; nur bei 3 % der Patienten ist ein Abbruch der Therapie notwendig. Es besteht eine Assoziation zu hohen Efavirenz-Plasmaspiegeln (Marzolini 2001), die Folge von Interaktionen sein können (Medikamentenanamnese!). Andererseits spielen auch unterschiedliche Verträglichkeitseinschätzungen der Patienten eine Rolle. Neuere Studien zeigen, dass Efavirenz die Schlafarchitektur verändert, nämlich eine Verminderung des Stadium 2-Schlafes und eine Verlängerung des Tief- und REM-Schlafes (Moyle 2006).

Insbesondere in der ersten Woche sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass das Fahrvermögen beeinträchtigt sein kann. Vor Prüfungen oder anderen wichtigen Ereignissen ist es nicht ratsam, mit einer Efavirenz-Therapie zu beginnen. Bleiben die Beschwerden über mehr als zwei bis vier Wochen bestehen, so kann es im Einzelfall von Nutzen sein, statt der 1 x 600 mg-Tablette (Sustiva[®] oder Atripla[®]) zur Nacht die 200 mg-Tabletten zu rezeptieren; die Dosis kann so in 400 mg zur Nacht und 200 mg morgens aufgeteilt werden. Dies reduziert nach unseren Erfahrungen bei der Hälfte der Patienten die Intensität der zentralnervösen Nebenwirkungen.

Vor einer Reduzierung der 24-Stundendosis ist ausdrücklich zu warnen, da damit ein deutlich erhöhtes Risiko von NNRTI-Resistenzmutationen verbunden ist.

Eine Bestimmung des Plasmaspiegels kann ab der zweiten Therapiewoche sinnvoll sein, um – bei entsprechender Klinik – eine mögliche Überdosierung nachzuweisen. Die Konsequenz wäre allerdings lediglich die Splittung der 600 mg-Dosis (eben keine Reduktion!). Mit dem 400/200mg-Einnahmemodus ist vorstellbar, dass der C_{max}-Spiegel etwas niedriger ausfällt.

Als weitere 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.

Es wurden verschiedene Varianten im CYP2B6-Enzymsystem beschrieben, die für den Abbau von Efavirenz verantwortlich sind (Haas 2004). Bei Vorliegen bestimmter Varianten sind die Efavirenzspiegel erhöht. Diese Varianten sind bei Afro-Amerikanern häufiger als bei Euro-Amerikanern. In einer europäischen Studie trat bei zwei Schwarzen, die das Allel 983C des CYP2B6-Enzymsystems trugen, eine erhöhte Efavirenztoxizität auf (Wyen 2007).

Bei anderen NNRTIs sind derartige ZNS-Reaktionen nicht bekannt. Bei Persistenz der zentralnervösen Nebenwirkungen auch nach dem Splitten der Einnahme über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen sollte Efavirenz z. B. gegen Nevirapin ausgetauscht werden. Auch unter 3TC oder Abacavir können – wenn auch selten – Depressionen oder Schlafstörungen auftreten oder verstärkt werden. Schildern Patienten diese Beschwerden, so sollte der behandelnde Arzt auch bei diesen Medikamenten an diese Möglichkeit denken (Foster 2004).

Knochenstoffwechsel

Avaskuläre Knochennekrosen

Eine avaskuläre Nekrose (AN) tritt bei bis zu 4,4 % der HIV-Patienten auf und ist damit 45mal häufiger als in der Normalbevölkerung (Lawson-Ayayin 2005). Eine anfänglich vermutete Assoziation mit PIs konnte bisher nicht bewiesen werden (Miller 2002, Loiseau-Peres 2002, Lawson-Ayayin 2005, Cazanave 2008). Risikofaktoren sind Alkoholabusus, Hyperlipidämie, Steroide, Hyperkoagulabilität, Hämoglobinopathie, Trauma, Nikotinabusus, Vaskulitiden und chronische Pankreatitis. Immunologische (CD4-Zellzahl), virologische (Viruslast) Parameter oder die Einnahme einer ART scheinen dagegen ohne Einfluss auf das Risiko einer avaskulären Knochennekrose zu bleiben (Miller 2002, 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 Patienten unter ART, insbesondere bei Risikofaktoren (Steroide!), sollte man bei neu auftretenden Hüftschmerzen 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.

Verschiedene Therapien zur Reduktion des Knochen- und Gelenkschadens sowie der Schmerzen stehen zur Verfügung. Ihr Einsatz hängt vom Stadium der Lokalisation und der Ausprägung ab. Im Frühstadium ist oft eine Entlastung z. B. durch Unterarmgehstützen ausreichend. Chirurgisch ist auch eine medulläre Dekompression mit eventueller Spanplastik möglich; dabei werden ein oder mehrere Löcher in den Knochenhals oder -kopf gebohrt, wodurch neue Gefäße einsproßen und der Druck innerhalb des Knochens reduziert wird. Im fortgeschrittenen Stadium sinken die Erfolgchancen dieses Verfahrens. Die Alternative - eine Osteotomie - hat den Nachteil, dass der Patient sehr lange Zeit in seiner Beweglichkeit eingeschränkt ist. Meist ist in schweren Fällen daher eine Endoprothese (TEP) notwendig.

Zusätzliche 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. Zur Analgesie sind nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) Mittel der Wahl (Cheonis 2002).

Osteopenie/ Osteoporose

Die Knochendichte von HIV-Infizierten ist niedriger als die von Nicht-Infizierten (Loiseau-Peres 2002). 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, ist der Wert größer als -2,5 SD, von einer Osteoporose.

Neben der HIV-Infektion selbst spielen vor allem Mangelernährung, vermindertes Fettgewebe, Steroidtherapie, Hypogonadismus, Immobilisierung sowie fraglich auch die Therapie mit PIs und NRTIs eine Rolle. Osteopenie bzw. Osteoporose sind häufig asymptomatisch. Osteoporose tritt vor allem in den Wirbelkörpern, im Unterarm und an den Hüften auf.

Bei allen Patienten im Stadium AIDS sollte bei Verdacht auf eine Osteoporose die Knochendichte gemessen werden. Kalzium, Phosphat und die alkalische Phosphatase im Blut sollten bestimmt werden. Bei Osteopenie ist eine Therapie mit 1000 I.E. Vitamin D (z. B. Vigantoletten®) am Tag und kalziumreiche Kost bzw. Kalziumtabletten in einer Dosierung von 1200 mg/d (z. B. Kalzium verla®) indiziert. In Abhängigkeit von SD-Wert und Alter kann beim Vorhandensein einer Osteoporose eine Biphosphonattherapie (z. B. 70 mg Fosamax® einmal wöchentlich) indiziert sein (McComsey 2007). Es ist zu beachten, dass am Tag der Biphosphonateinnahme kein Kalzium und dass die ART zeitverzögert zum Kalzium eingenommen werden sollte. Es käme sonst zu einer Komplexbildung dieser Substanzen mit Kalzium mit einer verminderten Resorption. Den Patienten sollte geraten werden, sich viel zu bewegen und auf Alkohol und Nikotin zu verzichten. Ein bestehender Hypogonadismus sollte behandelt werden, da Testosteron supprimierend auf Osteoklasten wirkt.

Allergien

Allergien unter ART sind häufig. Sie kommen vor bei allen NNRTIs, bei dem NRTI 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 makulo-papulärem Exanthem unter Fosamprenavir und nur eingeschränkten alternativen Therapieoptionen kann eine Desensibilisierung erwogen werden (Kohli-Pamnani 2005). Das makulo- oder makulo-papuläre Exanthem unter Atazanavir tritt bei bis zu 6 % der Patienten auf und ist meistens so mild, dass die Therapie nicht abgesetzt werden muss (Ouagari 2006).

NNRTI

Unter den NNRTIs Nevirapin und Delavirdin tritt ein meist leichtes Exanthem bei 15-30 % der Patienten auf, ca. 5-10 % davon brechen die Therapie in Folge dieser Hautreaktion ab. Bei Efavirenz ist das Exanthem seltener und führt lediglich in ca. 2 % zum Abbruch (Carr 2001). Die NNRTI-Allergie ist in der Regel eine reversible, immunologisch vermittelte, systemische Reaktion und manifestiert sich typischerweise als erythematöses, makulopapulöses, juckendes und konfluierendes Exanthem - insbesondere am Körperstamm und an den Armen. Fieber kann dem Ex-

anthem vorausgehen. Weitere mögliche Symptome sind Myalgien, Müdigkeit und Schleimhautulzerationen. Die Allergie beginnt in der Regel in der zweiten oder dritten Therapiewoche. Frauen sind häufiger und schwerer betroffen (Bersoff-Matcha 2001). Symptome mehr als 8 Wochen nach Therapiebeginn sind fast immer durch eine andere Substanz bedingt. Schwere Verläufe wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische Epidermolyse (Lyell-Syndrom) oder eine anikterische Hepatitis sind selten (Rotunda 2003).

Alarmsymptome für eine schwere Hautreaktion sind Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, Exfoliation, Transaminasenerhöhung (> fünffach über der Norm) oder Fieber > 39°C. Der NNRTI muss dann sofort abgesetzt werden. Eine stationäre Überwachung des Patienten ist zu erwägen.

Etwa 50 % der NNRTI-Allergien sind trotz Fortführung der Therapie rückläufig. Dabei kann die Gabe von Antihistaminika (zum Beispiel Fenistil retard[®], 4 mg 1 x 1 Tbl., oder Zyrtec[®], 1 Tbl. abends) hilfreich sein. Die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden oder Antihistaminika konnte in mehreren Studien eine Nevirapin-Allergie nicht verhindern. Es kam teilweise sogar vermehrt zu Exanthemen (Knobel 2001, Montaner 2003, Grupo Estudio 2004). Nach schweren allergischen Reaktionen sollte das verantwortliche Medikament auf keinen Fall wieder eingesetzt werden. Die Allergie sollte in einem Allergiepass und in der Patientenakte gut sichtbar dokumentiert werden.

Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion

Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR) ist ein systemisches Geschehen, das einen tödlichen Ausgang nehmen kann, wenn es nicht rechtzeitig erkannt wird. Die HSR wird bei ca. 4-5 % der Patienten beobachtet (Reviews: Hewitt 2002, Clay 2002). Sie manifestiert sich im Median nach 8 Tagen und zu über 90 % in den ersten 6 Wochen. Die HSR tritt häufiger bei therapienaiven Patienten, bei Patienten mit Nevirapin-Allergie, bei einmal täglicher Einnahme oder bei akuter HIV-Infektion auf. Bereits 2002 wurde über den Zusammenhang zwischen dem Leukozyten-Antigen HLA-B*5701-Allel und einer HSR (Martin 2004) berichtet, dies durch eine auf HLA-B*5701 begrenzte CD8-Zell-vermittelte Hypersensitivität (Phillips 2005). In der weißen Bevölkerung sind ca. 6 % Merkmalsträger des HLA-B*5701 Allels. Nach den Daten der Predict-Studie (Mallal 2008) mit 1956 überwiegend weißen Patienten aus 19 Ländern kann die Bestimmung des HLA-B*5701-Status eine HSR verhindern (Mallal 2008, Rauch 2006, Zucman 2007), sie scheint daher sinnvoll und kosteneffektiv. Da eine HSR auch bei negativem HLA-Test auftreten kann, müssen die Patienten trotzdem gut informiert werden.

Bei einer HSR ist in 70 % der Fälle die Haut beteiligt, Fieber tritt zu 80 % auf. Häufig sind neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl (das von Tag zu Tag schlimmer wird!) auch begleitende gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen. Auch ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde beschrieben (Bossi 2002). Selten bestehen respiratorische Symptome wie Dyspnoe, Husten und Halsschmerzen. Blutbildveränderungen, Erhöhung von Transaminasen, der alkalischen Phosphatase, des Kreatinins und der LDH können die HSR begleiten. Eine Eosinophilie beobachtet man in der Regel nicht.

Die Diagnose der HSR wird klinisch gestellt. Wird Abacavir in der Primärtherapie gegeben, so muss bei grippalen Symptomen nach ein bis zwei Wochen u.a. zwi-

schen einem Immunrekonstitutionssyndrom und einer HSR unterschieden werden. Dies kann mitunter schwierig sein. Ohne vorherige HLA-Typisierung ist der synchrone Therapiebeginn mit Abacavir und NNRTIs ungünstig, weil die Unterscheidung zwischen einer NNRTI Allergie und einer HSR unnötig kompliziert würde. Auch die Abgrenzung eines interkurrenten Infektes kann Probleme machen. 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 die Abacavirexposition fortgesetzt, kann sie tödlich verlaufen. In Deutschland und in Europa sind keine HSR-Todesfälle bekannt. 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 zunächst täglich gesehen oder gesprochen (Telefonat) werden. Verschlimmern sich die Symptome unter der Fortsetzung der Abacavirtherapie, ist von einer HSR auszugehen und die Therapie sofort abzusetzen. Ob dann eine stationäre Überwachung indiziert oder eine ambulante Betreuung ausreicht, ist nach Klinik und Laborparameter zu entscheiden.

Die Reexposition mit Abacavir nach eindeutiger HSR kann zu einer akut lebensbedrohlichen Reaktion führen und ist kontraindiziert. Bei nur vagem Verdacht auf eine HSR ist eine Reexposition unter stationären Bedingungen möglich. Bei Therapiepausen oder bei der Umstellung von einer zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Gabe (Gervasoni 2007) 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 genaue Aufklärung über das Auftreten und die Symptome einer potentiellen HSR notwendig, dies ist auch entsprechend zu dokumentieren. Patienten sollten wissen, an wen sie sich – auch am Wochenende und nachts – bei Verdacht auf HSR wenden können. Wichtig ist, dass die Patienten nicht verängstigt werden und die Therapie eigenständig zu früh abbrechen.

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, Interferon oder – was ja auch so sein soll - mit weiteren antiretroviralen Substanzen 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 könnte das teure Erythropoetin mit Erfolg eingesetzt werden (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 *Antiretrovirale Therapie*, Seite 212).

Zur Thrombozytopenie siehe das *HIV-assoziierte Thrombozytopenie*, Seite 645.

Erhöhte Blutungsneigung

Bei HIV-Patienten mit Hämophilie 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 zum Teil tödliche Hirnblutungen (13 Fälle bei 6.840 Behandelten) beobachtet. Die Blutungen traten im Median mehr als einem 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 (Important Safety Information, Boehringer Ingelheim 2006).

Laktatazidose

Im Vergleich zu asymptomatischen Hyperlaktatämien, die bei 15-35 % der NRTI-behandelten Patienten auftreten (Bonnet 2005, Carr 2001, Hocqueloux 2003), ist die Laktatazidose eine sehr seltene, aber lebensgefährliche Komplikation. Zur Pathogenese siehe auch *Mitochondriale Toxizität*, Seite 319). Sie tritt gehäuft bei D4T und DDI auf, seltener bei AZT, ABC und 3TC. Risikofaktoren sind Adipositas, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft und eine zusätzliche Therapie mit Ribavirin oder Hydroxyurea (Bonnet 2003, Butt 2003, Wohl 2006). Ist Ribavirin notwendig, muss auf DDI verzichtet werden! Weiterhin besteht ein Zusammenhang mit einer verminderten Kreatininclearance und einem niedrigen CD4-Nadir (Bonnet 2003).

Die klinischen Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust und Dyspnoe sind unspezifisch und können akut oder schleichend auftreten. Im Blut zeigt sich ein erhöhtes Laktat mit oder ohne metabolische Azidose (cave Fehlbestimmung: Abnahme des Blutes am nicht gestauten Arm des ruhenden Patienten in gekühlten Fluorid-Oxalat-Röhrchen, Transport auf Eis, Laktatmessung innerhalb von 4 Stunden). Weiterhin können CK, LDH, Lipase, Amylase und Transaminasen erhöht, das Serumbikarbonat erniedrigt und eine vergrößerte Anionenlücke nachweisbar sein.

Asymptomatische Hyperlaktatämien sind keine „Vorboten“ manifester Laktatazidosen. Es macht daher keinen Sinn, bei asymptomatischen Patienten Laktat routinemäßig zu bestimmen (Brinkman 2001, Vrouwenraets 2002). Indikationen für eine Laktatbestimmung bestehen dagegen bei symptomatischen Patienten, die über Müdigkeit, plötzlichen Gewichtsverlust, abdominelle 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).

Bei Laktatwerten zwischen 3 und 5 mmol/l empfiehlt sich ein "watchful waiting" mit regelmäßigen Kontrollen oder – sofern es die Resistenzlage erlaubt – ein Wechsel der NRTI-Therapie z. B. von D4T/DDI auf Abacavir, AZT oder Tenofovir (Brinkman 2001). Bei Werten über 5 mmol/l sollte die NRTI-Therapie abgesetzt und eine supportive Therapie zur Korrektur der Azidose eingeleitet werden. Die Letalität bei Laktatwerten über 10 mmol/l liegt bei ca. 80 % (Falco 2002).

Zur weiteren Behandlung der Laktatazidose siehe *Mitochondriale Toxizität*, Seite 319.

Spezielle Nebenwirkungen einzelner Medikamente

Enfuvirtide (T-20)

Die typische Nebenwirkung von T-20 ist eine Reaktion an den Einstichstellen mit Hautrötung, Entzündung, Verhärtung und Juckreiz. Sie tritt bei fast allen Patienten auf. Die Mehrheit der Patienten gibt nur leichte Beschwerden an, und nur 3-7 % der Patienten setzen deswegen die Therapie ab (Lazzarin 2003). Arzt und Patient müssen sich an Spritztechnik und Management der Hautreaktionen gewöhnen. Der Behandler muss gewährleisten, dass der Patient in die Lage versetzt wird, das Medikament adäquat zu lagern, es korrekt zuzubereiten und sicher zu applizieren. Insbesondere im Falle von lokalen kutanen Problemen (Hautrötungen oder Indurationen) helfen die Techniken in Tabelle 2, diese Erscheinungen zu minimieren (Clotet 2004, Buhk 2004).

Aus Israel wurde über eine Patientin berichtet, die nach Beginn einer Therapie mit TDF, 3TC, Efavirenz und T-20 einen Hautausschlag entwickelte. Obwohl der Verdacht einer Efavirenz-assoziierten Reaktion nahe lag, wurde schließlich T-20 als Auslöser identifiziert: Eine Desensibilisierungstherapie mit T-20 – beginnend bei 1/1000 der 90 mg-Dosis und Eskalation auf die Normaldosis in 18 Schritten nach jeweils 30 Minuten – verlief erfolgreich. Nach einer Prozedur von 9 Stunden (!) erhielt die Patientin schließlich die Standarddosis und entwickelte keinen Hautausschlag mehr. Eine Resistenz gegen T-20 bestand nicht (Shahar 2005).

Auffällig war in der 48-Wochen-Auswertung der TORO-Studie, dass im T-20-Arm deutlich mehr bakterielle Pneumonien auftraten als im Placebo-Arm. Die Ursache ist unklar. Es ist allerdings zu betonen, dass die Inzidenz der Pneumonie im T-20-Arm insgesamt nicht erhöht war - sie war nur im Placebo-Arm relativ niedrig. Dennoch sollte man bei Patienten unter T-20 hinsichtlich bakterieller Pneumonien wachsam sein (Tashima 2003).

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 der lokalen Hauterscheinungen unter T-20

Injektion

- 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 (abdominell, Oberschenkel, Oberarm)
- Weder in die Gürtelregion noch zu nah am Bauchnabel injizieren
- Leichte Massage der Region nach der Injektion

Umgang mit Hautreaktionen

1. Lokaler Schmerz

- Topisches Anästhetikum (z.B. Lidocaingel)
- Systemisches Analgetikum (z.B. Ibuprofen oder Metamizol)
- Kühlung der Haut mit coolpack (vor/nach der Injektion)

2. Juckreiz der Haut

- Systemische Antihistaminika (z.B. Citirizin)
- Hautsalben (z.B. Neribas) – ohne weitere Beimengungen

Emtricitabin

Bei ca. 2 % der Patienten tritt eine Hautverfärbung auf, meist eine Hyperpigmentation, die entweder die Handinnenflächen oder die Fußsohlen betrifft. Menschen afrikanischer Herkunft sind häufiger betroffen (Nelson 2004).

Literatur

1. Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Faetkenheuer G, et al. Administration of indinavir and low-dose ritonavir (800/100 mg twice daily) with food reduces nephrotoxic peak plasma levels of indinavir. *Antivir Ther* 2003; 8:309-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14518700>
2. 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 AIDS* 2001; 28:445-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11744832>
3. Anderson PL, Lichtenstein KA, Gerig NE, et al. Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient. *AIDS* 2007; 21:1060-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=17457108>
4. Antoniou 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16011534>
5. Aptivus® Prescribing Information. Boehringer Ingelheim 2006. http://www.fda.gov/Medwatch/safety/2006/Aptivus_PI.pdf
6. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:960-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060449>
7. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986275>

8. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Inf Dis* 2001;32:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11118391>
9. Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38:33-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16054882>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746780>
11. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228837>
12. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000; 14:2801-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125906>
13. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15:795-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371695>
14. Buhk T. Einsatz von Fusionsinhibitoren. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): *AIDS Kongressband der Münchner AIDS-Tage 2004*. Landsberg/Lech: Verlag Moderne Industrie, 2004
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15227625>
16. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13:344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12889452>
17. Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. *J Infect* 2003; 47:262-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12963392>
18. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001; 356:1423-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11052597>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11356442>
20. Carr A. Lactic acidemia in infection with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S96-S100. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652378>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18195566>
22. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. *AIDS Care* 2000; 12:255-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=10928201>
23. Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006; 355:2158-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=17108352>
24. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS* 2007; 21:1215-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=17502736>
25. Chui CK, Brumme ZL, Brumme CJ, et al. A simple screening approach to reduce B*5701-associated abacavir hypersensitivity on the basis of sequence variation in HIV reverse transcriptase. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=17479950>
26. Cirino CM, Kan VL. Hypokalemia in HIV patients on tenofovir. *AIDS* 2006; 20:1671-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=16868451>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11830344>
28. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther* 2002; 24:1502-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12462283>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15166529>
30. Collin F, Chene G, Retout S, et al. Indinavir trough concentration as a determinant of early nephrolithiasis in HIV-1-infected adults. *Ther Drug Monit* 2007; 29:164-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=17417069>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17589189>
32. Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003; 17:935-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660548>
33. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* 2000; 14:499-507. <http://amedeo.com/lit.php?id=10780712>
34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18366445>
36. Dieleman JP, van Rossum AM, Stricker BC, et al. Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:135-142. <http://amedeo.com/lit.php?id=12571522>
37. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34:838-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=11850865>
38. FDA Public Health Advisory for Nevirapine (Viramune). <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm>
39. Foster R, Taylor C, Everall IP. More on abacavir-induced neuropsychiatric reactions. *AIDS* 2004; 18:2449. <http://amedeo.com/lit.php?id=15622330>
40. Gallant J, Parish M, Keruly J, et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1194-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15791522>
41. 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;22:744-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16910829>
42. Gervasoni C, Viganò O, Grinelli E, et al. Abacavir hypersensitivity reaction after switching from the twice-daily to the once-daily formulation. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21:1-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=17263652>
43. 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* 2007 Dec 21. <http://amedeo.com/lit.php?id=18156609>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15622315>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15287389>
46. Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce neflinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2004; 3:121-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15768732>
47. Henry DH, Volberding PA, Leitz G. Epopin Alfa for Treatment of Anemia in HIV-Infected Patients Past, Present, and Future. *JAIDS* 2004; 37:1221-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385728>
48. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
49. Highleyman L. Adverse effects associated with antiretroviral therapy. *BETA* 2000. <http://hiv.net/link.php?id=18>

50. Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas JP, et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. *HIV Med* 2003; 4:18-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=12534955>
51. Important Safety Information; Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving Aptivus® (tipranavir) capsules. June 30 2006. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Aptivus-tipranavir_DHCP.pdf
52. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18:1074-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096814>
53. Izzedine H and Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS* 2007; 21:409-421. <http://amedeo.com/lit.php?id=17301559>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=13678973>
55. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 1:44:371-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=17259905>
56. Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial: the GESIDA 09/99 study. *J AIDS* 2001; 28:14-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579272>
57. Kohli-Pamrani A, Huynh P, Lobo F. Amprenavir-induced maculopapular exanthem followed by desensitization in a patient with late-stage human immunodeficiency virus. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:620-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=16680935>
58. Law WP, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17:2191-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523276>
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15791521>
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
61. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=124172732>
62. Mallolas J. Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients—role of gender and CD4+ cell counts. *AIDS Rev* 2006; 8:238-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=17219738>
63. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA B5701 Screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79. <http://amedeo.com/lit.php?id=18256392>
64. 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; 14:20:2233-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=17086066>
65. Martin AM, Krueger R, Almeida CA, et al. A sensitive and rapid alternative to HLA typing as a genetic screening test for abacavir hypersensitivity syndrome. *Pharmacogenet Genomics* 2006, 16:353-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16609367>
66. Marzolini C, Teletni 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
67. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18025884>
68. Miller KD, Masur H, Jones ED, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=12093241>
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792354>
70. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S101-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652379>
71. Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:167-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=12800069>
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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16630036>
73. Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) for the treatment of HIV infection. *Int J Clin Pract* 2004; 58:504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=15206508>
74. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17545703>
75. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005, 28:53-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=15649105>
76. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, et al. Patterns and Correlations of Discontinuation of the initial HAART Regimen in an urban outpatient cohort. *JAIDS* 2003; 34:407-14.
77. Ouagari Z, Tubiana R, Mohand HA, et al. Skin rash associated with atazanavir: report of three cases. *AIDS* 2006, 20:1207-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16691076>
78. Pacanowski J, Poirier JM, Petit I, et al. Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. *AIDS* 2006, 20:2131. <http://amedeo.com/lit.php?id=17053366>
79. Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, et al. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005, 6:341-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16156882>
80. Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005; 19:979-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=15905681>
81. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, et al. Safety, tolerability and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007 Jul-Aug;8(4):213-220.
82. Rauch A, Nolan D, Martin A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006, 43:99-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=16758424>
83. Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117:282-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15308442>
84. Rodriguez-Novoa S, Martin-Carbonero S, Barreiro P, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS* 2007, 21:41-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=17148966>
85. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16619164>
86. Roloff 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14689363>
87. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16170755>

88. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12836014>
89. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717255>
90. Saumoy M, Vidal F, Peraire J, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004; 18:1741-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280790>
91. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read* 2007; 17:90-2, 99-104, C3. . <http://amedeo.com/lit.php?id=17323508>
92. Schmid H, Muhlhaber D, Rosing J, et al. Macroenzyme creatine kinase (CK) type 2 in HIV-infected patients is significantly associated with TDF and consists of ubiquitous mitochondrial CK. *Antivir Ther* 2006;11:1071-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=17302377>
93. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16967041>
94. Shahar E, Moar C, Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction. *AIDS* 2005; 19:451. <http://amedeo.com/lit.php?id=15750403>
95. Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006;7:34-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16632461>
96. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008, 22:1-13.
97. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
98. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S90-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986280>
99. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577540>
100. Tashima KT, Carpenter CC. Fusion inhibition-a major but costly step forward in the treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2003; 348:2249-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773653>
101. Tan D, Walmsley S, Shen S, et al. Mild to moderate symptoms do not correlate with lactate levels in HIV-positive patients on nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Clin Trials* 2006; 7:107-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=16880167>
102. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385735>
103. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18035868>
104. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=15002083>
105. Vrouenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. *Antivir Ther* 2002; 7:239-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=12553477>
106. Wasmuth JC, Lambertz 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17690876>
107. Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia* 2000; 6:487-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11012690>
108. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16886161>
109. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18281305>
110. Zucman D, Truchis P, Majerholc C et al. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:1-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=17356469>

8. Das Lipodystrophie-Syndrom

Georg M. N. Behrens, Reinhold E. Schmidt

Einleitung

Das Lipodystrophie-Syndrom ist eine wichtige Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie. Es beinhaltet klinische und metabolische Veränderungen. Die metabolischen Störungen bergen mögliche kardiovaskuläre Risiken, über deren Langzeitkonsequenzen derzeit nur spekuliert werden kann. 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 limitiert 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 durch andere NRTIs) sowie die Therapie mit metabolisch wirksamen Medikamenten. Basierend auf der derzeitigen Datenlage werden in diesem Kapitel Pathogenese, Diagnostik und mögliche 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). Er hat sich etabliert, obwohl auch Jahre später noch immer keine einheitliche Definition oder validierte Klassifizierung vorliegen. 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 (Lipoatrophy) 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. Die zentrale Fettleibigkeit kommt selten auch isoliert vor, und im Laufe der Zeit kann eine Verfettung der Muskulatur und Leber hinzukommen. Seltener werden atypische Fettpolster im dorsozervikalen Bereich (sog. „Stiernacken“ oder „buffalo hump“) oder am Bauch beobachtet (Carr 1998). Frauen beklagen nicht selten eine schmerzhaft Vergrößerung der Brüste. Es gibt gute Hinweise dafür, dass die klinischen Komponenten des Lipodystrophie-Syndroms – Lipoatrophy, zentrale Adipositas oder die Kombination von beidem – Ausdruck unabhängiger Entwicklungsprozesse sind (Behrens 2000, John 2001).

Die Prävalenz des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wurde in 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 seltener zu Fettverteilungsstörungen. Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt mit der Therapiedauer ebenso wie mit dem Alter der Patienten, dem Ausmaß des Immundefekts sowie einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie (John 2001). Es kann sich allerdings auch unter der Behandlung der akuten HIV-Infektion und sogar während einer so genannten Postexpositionsprophylaxe entwickeln. Kinder können ebenso betroffen sein wie Erwachsene. Die Fettverteilungsstörungen treten manchmal schon kurz nach Therapieeinleitung oder -umstellung auf.

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 am höchsten (Carr 1998, Walli 1998, Behrens 1999, Carr 1999). Die Prävalenz für den Diabetes mellitus ist mit 1–6 % deutlich niedriger.

Hyperlipidämien sind eine häufige Begleiterscheinung der antiretroviralen Therapie, vor allem unter der Behandlung mit geboosterten PIs. Ob der relativ neue PI Darunavir zu weniger Lipiderhöhungen führt, wird derzeit noch untersucht. Andere neue Medikamente wie der Integraseinhibitor Raltegravir oder der CCR5-Antagonist Maraviroc haben nach ersten Beobachtungen nur wenig Einfluss auf die Serumlipide. Auf das bei vielen HIV-Patienten niedrige HDL haben die meisten Kombinationstherapien offenbar ebenfalls keinen weiteren negativen Einfluss. 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, das Risiko ist jedoch unterschiedlich: so scheinen Atazanavir und Amprenavir weniger oft metabolische Komplikationen zu verursachen. Ritonavir löst dagegen relativ häufig Hypertriglyzeridämien aus, die in ihrer Ausprägung mit der Dosis korrelieren. Lopinavir führte in der Erstlinientherapie zu einer ca. 18%igen Erhöhung des Gesamtcholesterins und einem 40%igen Anstieg der Triglyzeride (Montes 2005). In der RESIST-Studie hatten Patienten unter Tipranavir/r häufiger pathologische Cholesterin- und Triglyzeriderhöhungen als unter anderen PIs (Hicks 2006). Die Boostierung von Lopinavir und Tipranavir mit Ritonavir trägt wahrscheinlich zum ungünstigen Lipidprofil bei. 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. Die Gilead 903-Studie zeigte außerdem, dass unter D4T+3TC+Efavirenz signifikant höhere LDL-Konzentrationen auftreten als unter Tenofovir+3TC+Efavirenz. 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 Zytokin-konzentrationen (TNF α , IFN γ) sowie eine vermehrte Lipogenese bei beeinträchtigter postprandialer Triglyzerid-Clearance verursacht.

Viele weitere Symptome sind in Assoziation zum Lipodystrophie-Syndrom beschrieben worden. Hierzu gehören u.a. trockene Haut und Lippen, Nageldystrophie, aseptische Knochennekrosen, Osteopenie und Osteoporose. Ihre klinische Relevanz, pathogenetischen Hintergründe und Verbindungen zur Lipodystrophie müssen in zukünftigen Studien untersucht werden.

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 größeren, meist retrospektiven und aus Krankenunterlagen erhobenen Untersuchungen zu kardiovaskulären Ereignissen kommen zu widersprüchlichen Aussagen. So stiegen in einer amerikanischen Studie an über 5.676 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). Im Gegensatz dazu fanden andere US-Studien keine vermehrten kardiovaskulären Ereignisse nach der Einführung von „HAART“ oder unter PIs. Verglichen mit geschlechts- und altersentsprechenden, seronegativen Kontrollkollektiven scheint aber das kardiovaskuläre Risiko für HIV-infizierte Patienten größer zu sein (Bozzette 2003).

Die größte prospektive Studie 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 1000 Patientenjahre von 1,39 in unbehandelten Patienten über 2,53 bei weniger als einem Jahr ART auf bis zu 6,07 bei Patienten, die ≥ 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 zu Myokardinfarkten. 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 über die Zeit mit einem Anstieg des Myokardinfarkttrisikos verbunden, was zum Teil über die Lipide erklärbar ist (Friis-Møller 2007). Jüngste 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 Abacavirtherapie nicht mehr nachweisbar.

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). Auf die zentrale Frage, bei welchem HIV-Patienten zu welchem Zweck und mit welchem Erfolg eine Intervention ratsam erscheint, gibt es derzeit jedoch keine eindeutige Antwort. Das Expertenpanel der Adult AIDS Clinical Trials Group (Dube 2003) orientiert sich an den Empfehlungen des amerikanischen National Cholesterol Education Programs für Lipiderkrankungen in der „Normalbevölkerung“. Aktuelle Empfehlungen finden sich auch 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 (temporärer Wechsel oder gar Normalisierung von Fettstoffwechselstörungen?) könnten die Risikokalkulation für die nächsten 10 Jahre beeinflussen (Behrens 2005). Vielleicht gibt es eines Tages ähnlich den „Package years“ für Raucher die „Lipid years“ für HIV-Patienten.

Diese vorläufigen Empfehlungen müssen also kritisch hinterfragt und in klinischen Studien untersucht werden. 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. Die ART erhöht durch die anhaltende Senkung der HIV-assoziierten Mortalität einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor: das Alter der Patienten.

Pathogenese

Für das Verständnis der komplexen Stoffwechselveränderungen ist es hilfreich, Teilaspekte des gesamten Syndroms gesondert zu betrachten (Adipozyten/ Fettverteilung, Hyperlipidämie, Kohlenhydratstoffwechsel). Darüber hinaus ist das Lipodystrophie-Syndrom 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 auf die Aspekte des Lipodystrophie-Syndroms (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 2007). 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 NRTI-Therapie möglich. Die Zugabe von z. B. D4T zu einer bestehenden Zweifach-PI-Behandlung hat zwar zu keinem (weiteren) Anstieg von Cholesterin oder Triglyzeriden geführt, 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, Hyperlaktatämie, mikrovesikuläre Steatose, Steatohepatitis mit Laktatazidose). Vielleicht sind noch zusätzliche oder alternative Mechanismen, wie z. B. die Störung der Genregulation von Mitochondrien und Adipozyten beteiligt (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 eingeschränkter Clearance Triglyzerid-reicher VLDL und Chylomikronen kommt (Sekhar 2002). Diese Phänomene weisen auf einen gestörten insulinregulierten 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. a. Hypoadiponektinämie und Hypoleptinämie bei Lipodystrophie). Eine Hypoadiponektinämie könnte als primärer Faktor zur Lipodystrophie und Insulinresistenz beitragen. Auch für Konzentrationen von TNF α , 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). Ob diese Phänomene jedoch ursächlich zum Lipodystrophie-Syndrom beitragen oder deren Folgen sind, ist derzeit noch unklar.

Diagnostik

Über die Frage, welche metabolischen Parameter wie häufig und vor allem mit welcher Konsequenz bei HIV-Patienten vor und unter ART 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 schleichender 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“ Verteilung 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. Die Messung des Taillenumfangs (waist circumference) ist sensitiver und spezifischer als der Taillen-Hüft-Quotient (waist-to-hip ratio). Hautfaltendickemessungen sind leicht und nebenwirkungsfrei, sollten aber durch eine mit dieser Technik erfahrene Person erhoben werden.

Bildgebende Techniken reichen von sagittalen Scans des Abdomens oder der Extremitäten bis hin zu komplexen dreidimensionalen Rekonstruktionen. Sie sind häufig 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 der genannten bildgebenden Methoden hat eine große internationale Multicenterstudie Kriterien zur Definition des Lipodystrophie-Syndroms zusammengefasst (Carr 2003). Die Ergebnisse berücksichtigen Alter, Geschlecht, Dauer der HIV-Infektion, Taillen-Hüft-Quotient, Anionienlücke, HDL, Stamm-Extremitätenfett-Quotient sowie den Quotient von intra- und extraabdominellem Fett. Metabolische Parameter spielen im Gegensatz zu früheren Definitionsversuchen eine nur noch untergeordnete Rolle. Mit Hilfe dieser Parameter ist die Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 80 % zu bestimmen. Dieses Modell ist jedoch vorwiegend für wissenschaftliche Studien sinnvoll (siehe auch <http://www.med.unsw.edu.au/nchechr>).

Patienten sollten routinemäßig auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, arteriellen Hypertonus, Adipositas und Diabetes mellitus befragt bzw. untersucht werden. Wichtig ist dabei, auch die Familienanamnese zu berücksichtigen. Für die

aussagekräftige Messung von Triglyzeriden und Cholesterin sollte der Patient immer nüchtern sein (minimal 8 Stunden nach letzter Nahrungsaufnahme). Sie ist vor Therapiebeginn und mindestens alle 3-6 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“).

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, Betablocker, Thiaziddiuretika etc.).

Therapie

Die Indikationen und Ziele einer Behandlung des Lipodystrophie-Syndroms müssen weiter in klinischen Studien definiert und evaluiert werden. 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 resistent gegenüber therapeutischen Maßnahmen zu sein, Besserungen zeigen sich oft erst nach Monaten bis Jahren. Die metabolischen Veränderungen ließen sich eher günstig beeinflussen (siehe Tabelle 1).

Der klinische Nutzen einer lipidsenkenden oder insulinsensitivierenden Therapie für Patienten mit HIV-assoziiertes Lipodystrophie ist durch die derzeitige Studienlage nicht belegt. Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko antiretroviral behandelte HIV-Patienten hat die amerikanische ACTG Empfehlungen für HIV-Patienten mit metabolischen Veränderungen publiziert, die sich an die „National Cholesterol Education Program“ (NCEP)-Richtlinie von 2001 zur Primär- und Sekundärprävention koronarer Herzerkrankung seronegativer Patienten anlehnen (siehe Tabelle 2). Neuere Therapieempfehlungen sind auch auf europäischer Ebene präsentiert worden und im Internet verfügbar (www.eacs.eu).

Tabelle 1. Therapeutische Optionen bei HIV-assoziiierter Lipodystrophie und metabolischen Komplikationen

Allgemeine Maßnahmen (Diät, körperliche Betätigung, Nikotinentwöhnung)
Umstellung der ART – Ersatz des Proteaseinhibitors, Ersatz des Thymidinanalogons
Statine, z. B. Atorvastatin (Sortis [®]) oder Pravastatin (Pravasin [®])
Fibrate, z. B. Gemfibrozil (Gevilon [®]) oder Bezafibrat (Cedur [®])
Metformin (z. B. Glucophage [®])
Rekombinante humane Wachstumshormone (z. B. Serostim [®])
Chirurgische Maßnahmen

Tabelle 2. Vorläufige Therapieempfehlungen für ART-assoziierte Hyperlipidämien

Risikokategorie	Empfehlung		
	Angestrebtes LDL	Diät, Ausdauer-sport, Nikotinkarenz wenn LDL	Medikamentöse Therapie wenn LDL
KHK oder Risikoäquivalent ≥ 2 Risikofaktoren + 10-Jahresrisiko ≤ 20%	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl ^a
10-Jahresrisiko 10-20 %	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
10-Jahresrisiko <10 %	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
0-1 Risikofaktor	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl ^b

RF: Risikofaktoren für KHK.

Anmerkungen: Patienten ohne KHK, aber mit einem ähnlichen 10-Jahres Risiko (> 20 %), und Patienten mit anderen Formen atherosklerotischer Erkrankungen werden als Patienten mit einem „KHK-Risikoäquivalent“ eingestuft. Therapeutische Lifestyle-Änderungen beinhalten Umstellung der Ernährung und körperliches Ausdauertraining. Primäres Ziel ist die Reduktion des LDL. Die Reduktion des Non-HDL-Cholesterins ist sekundäres Ziel, wenn die Triglyzeridwerte > 200 mg/dl sind. Die Zielwerte für das Non-HDL-Cholesterin liegen 30 mg/dl höher als die für das LDL.

^a Bei LDL-Werten von 100-129 mg/dl ist die medikamentöse Therapie optional

^b Bei LDL-Werten von 160-189 mg/dl ist die medikamentöse Therapie optional

Zunächst empfiehlt sich bei jedem Patienten vor und 3-6 Monate nach der Einleitung oder Umstellung einer ART ein Profil aus mindestens Cholesterin, HDL und Triglyzeriden (nüchtern), wenn möglich auch mit LDL. Daran werden die Risikofaktoren ermittelt; ihre Anzahl ist wichtig für die therapeutischen Überlegungen. 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). Bei einem HDL von ≥ 60 mg/dl kann ein Risikofaktor abgezogen werden. Aus der Anzahl dieser Risikofaktoren lässt sich nun ein 10-Jahres Risiko (besonders für US-Amerikaner?) basierend auf den Daten der Framingham Heart Study kalkulieren (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atp/iii/calculator.asp>). Aus diesem Risiko und dem Vorliegen einer KHK oder eines Diabetes mellitus Typ 2 (gilt neuerdings als KHK-Äquivalent) ergeben sich die angestrebten LDL-Zielwerte (Tabelle).

Bemerkenswert an diesen aktuellen Therapieempfehlungen ist u.a. die neue Berücksichtigung des „Non-HDL-Cholesterins“ (Gesamtcholesterin minus HDL), das als unabhängiger Indikator für drohende kardiovaskuläre Komplikationen gilt. Das Non-HDL-Cholesterin umfasst alles Cholesterin, das in den derzeit als atherogen eingestuften Lipoproteinen transportiert wird (LDL, VLDL, IDL, Lipoprotein (a)).

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 %. Eine Ernährungsberatung des Patienten und ggf. der Lebenspartner ist erstrebenswert. Patienten mit extremer Hypertriglyzeridämie (> 1000 mg/dl) sollte wegen der Gefahr einer Pankreatitis (v.a. bei positiver Anamnese oder weiteren Risikofaktoren) mindestens zu Alkoholverzicht und einer fettarmen Ernährung geraten werden. Dazu zählen der Ersatz von tierischen Fetten durch Omega-3 gesättigte Fettsäuren wie in Fischölprodukten (De Truchis 2005), 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 Triglyzeridwerte um 11-18 % bzw. 25 % (Barrios 2002, Driscoll 2004). Nikotinabusus ist zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos strikt zu vermeiden.

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 *Antiretrovirale Therapie*, Seite 218). 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 (Murphy 2005). Die günstigsten metabolischen Verbesserungen mit Rückgang der Hyperlipidämie und Insulinresistenz zeigten sich bei einem Wechsel zu Nevirapin oder Abacavir bzw. dem Ersatz von D4T in der Therapiekombination. 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 (Moeblus 2005, Martinez 2005). 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 konstante, 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 (Locol[®]). 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, Dube 2003). 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 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). Ob HIV-Patienten mit einer grenzwertigen (200-400 mg/dl) oder einer starken (400-1000 mg/dl) Hypertriglyzeridämie zur Senkung des KHK-Risikos überhaupt behandelt werden sollten, ist derzeit unklar, auch wenn die amerikanischen Empfehlungen bei solchen Patienten die Therapie des Non-HDL-Cholesterins als sekundäres Ziel ansehen (siehe oben).

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 intraabdominellen (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. a. die Insulinsensitivität. Studien zum Einsatz bei HIV-Patienten kamen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Zusammenfassend zeigen sie positive Effekte auf die Insulinresistenz, jedoch negative Einflüsse auf die Serumlipide und eher widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich

einer Besserung der Fettverteilungsstörung (Sutinen 2003, Carr 2004, Hadigan 2004, Cavalcanti 2005). Lediglich Pioglitazone führte in einer Studie zur peripheren Fettvermehrung und hatte keinen negativen Einfluss auf die Lipide (Slama 2006). 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 rekombinatem „growth hormone releasing hormone“ effektiv und nebenwirkungsärmer erwiesen.

Chirurgische Interventionen (z. B. Fettabsaugung) sind bei lokaler subkutaner Fettakkumulation erfolgversprechend, jedoch sind Rezidive und operative Sekundärkomplikationen nicht selten. Plastische Eingriffe zur Korrektur der fazialen Lipoatrophie mit recht kostspieligen Injektionen von Polylaktat, Polyvinyl-Gel oder autologen Fettzellen (wenn ausreichend vorhanden) wurden durchgeführt (Guaraldi 2004, 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 2003, 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.

Literatur

1. Addy CL, Gavrilu A, Tsioutras 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12574192>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15019537>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370508>
4. Behrens GMN. Treatment option for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:39-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=18076337>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416516>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915032>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12417571>
8. Behrens GMN. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:1721-1722. <http://amedeo.com/lit.php?id=15843678>
9. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348:702-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12594314>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660532>

12. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Comparison between switching therapy from protease inhibitors to a NNRTI and lipid-lowering therapy with pravastatin or bezafibrate for the management of HAART-related dyslipidemia. Abstract 859, 12th CROI 2005, Boston.
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12620736>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12902800>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619798>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10382692>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14962523>
18. Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable pothesis for facial reconstruction in HIV-related lipodystrophy: a report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
19. Cavalcanti R, Kain K, Shen S, Raboud J, Walmsley S. A randomized placebo controlled trial of rosiglitazone for the treatment of HIV lipodystrophy. Abstract 854, 12th CROI 2005, Boston.
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15905673>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18387667>
22. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18: 1811-1817. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316342>
23. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected patients under HAART by (n-3) polyunsaturated fatty acids: A double-blind randomized prospective trial in 122 patients. Abstract 39, 12th CROI 2005, Boston.
24. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090799>
25. Dube MP, Stein JH, Aberg JA et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-627. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942391>
26. El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JN, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*; 2006; 355:2283-2296. <http://amedeo.com/lit.php?id=17135583>
27. Falutz J, Alias 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18159551>
28. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=14627784>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17460226>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12401706>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307011>
32. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=15635112>
33. Guraldi G, Orlando G, De Fazio D, et al. Prospective, partially-randomized, 24-week study to compare the efficacy and durability of different surgical techniques and interventions for the treatment of HIV-related facial lipodystrophy. *Antivir Ther* 2004; 9:L9.
34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15148065>
35. Haubrich RH, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic Outcomes of ACTG 5142: A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. Abstract 720, 14th CROI 2007; Boston
36. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16890833>
37. Holmberg SD, Moorman AC, Williams JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12480430>
38. Hsue 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14718406>
39. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001; 6:9-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11417766>
40. Kannisto K, Sutinen J, Korsheninnikova 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12891061>
41. Koster JC, Remedi MS, Qui H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes* 2003; 52:1695-1700. <http://amedeo.com/lit.php?id=12829635>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076238>
43. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, et al. Treatment of facial lipodystrophy with injections of poly(lactic acid) in HIV-infected patients. Abstract 720, 10th CROI 2003; Boston.
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11726973>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876073>
46. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930144>
47. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10714566>
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16603852>

49. 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.
50. Martinez E, Azuaje C, Antela A, et al. Effects of switching to ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy with hyperlipidemia. Abstract 850, 12th CROI 2005, Boston.
51. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14600519>
52. Meiningner 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11833059>
53. Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of intradermal poly-L-lactic acid (Sculptra™) injections in patients with HIV-associated facial lipoatrophy. *Antivir* 2004; 9:L36.
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12409741>
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15905733>
56. Montes ML, Pulido F, Barros C, et al. Lipid disorders in antiretroviral-naïve patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 800-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15761071>
57. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17053350>
58. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16:859-863. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919487>
59. Murphy R, Zhang J, Hafner R, et al. Switching to a thymidine analog-sparing or a nucleoside-sparing regimen improves lipoatrophy: 24 week results of a prospective randomized clinical trial, AACTG 5110. Abstract 45LB, 12th CROI 2005, Boston.
60. Negro 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17086055>
61. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6:145-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=11808750>
62. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15:F11-F18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964551>
64. Oette M, Kuroski 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15983027>
65. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15201643>
66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12439201>
67. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E332-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12110539>
68. Slama L, Lanoy E, Valentin MA et al. Effect of pioglitazone on HIV-1 related lipoatrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113) with 130 patients. Abstract 151LB, 13th CROI 2006, Denver
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15077088>
70. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1288812>
71. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12924536>
72. 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* 2005 Oct 13; <http://amedeo.com/lit.php?id=16223978>
73. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Poly(lactic acid) implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17: 2471-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14600518>
74. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684928>
75. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9814858>

9. Mitochondriale Toxizität

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 sind nicht nur in der Lage, die virale Reverse Transkriptase zu inhibieren, sondern es besteht auch eine Interaktion mit einer Polymerase des Menschen, nämlich mit der so genannten Gamma-Polymerase (Lewis 2003). Diese Polymerase ist für die Replikation von mitochondrialer DNA (mtDNA) essentiell. Die Inhibition der Gamma-Polymerase durch NRTIs führt somit zu einer quantitativen Verminderung (Depletion) der in jedem Mitochondrion in mehrfacher Kopie vorliegenden mitochondrialen DNA (mtDNA). MtDNA kodiert für Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette. Über den Mechanismus der mtDNA-Depletion stören manche NRTIs so die Atmungskette.

Eine intakte Atmungskette ist Voraussetzung für zahlreiche Stoffwechselfunktionen: ihre Hauptaufgabe ist die oxidative Synthese von ATP. Zusätzlich verstoffwechselt die Atmungskette aber auch NADH sowie FADH als Endprodukte des Fettsäureabbaus. Dieser Umstand erklärt die bei mitochondrialer Toxizität häufig beobachtete fein- oder grobtropfige intrazelluläre Akkumulation von Triglyzeriden. Letztlich ist eine normale Funktion der Atmungskette auch zur Synthese von DNS-Bausteinen unabdingbar, da ein für die Neusynthese von Pyrimidinnukleosiden wichtiges Enzym, die Dihydroorotsäure Dehydrogenase (DHODH), in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist (Löffler 1997). Was dies klinisch bedeutet, wird weiter 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 Dosierungen mancher Nukleosidanaloga 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 lang andauernder Exposition können daher auch relativ geringe Medikamentenspiegel bereits zu Nebenwirkungen führen.

3. Es gibt quantitative Unterschiede in der Potenz der Nukleosid- und Nukleotidanaloga, mit der Gamma-Polymerase zu interagieren. Für die aktiven Metabolite der nachfolgende Substanzen besteht die folgende Hemmhierarchie: ddC (HIVID[®]) > DDI (Videx[®]) > D4T (Zerit[®]) > 3TC (Epivir[®]) ≥ ABC (Ziagen[®]) ≥ TDF (Viread[®]) ≥ FTC (Emtriva[®]).

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). AZT scheint in manchen Körperzellen auch zu D4T verstoffwechselt zu werden (Becher 2003, Bonora 2004).

5. Die mitochondriale Toxizität ist gewebespezifisch. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass die intrazelluläre und intramitochondriale Aufnahme, sowie die Aktivierung der NRTIs durch Phosphorylierung von Zelltyp zu Zelltyp sehr unterschiedlich ablaufen können.

6. Zwei und mehrere NRTIs können sich in ihrer Toxizität gegenseitig verstärken.

7. Auch unabhängig von mtDNA-Alterationen könnte es zu einer Beeinträchtigung der mitochondrialen Transkription kommen (Mallon 2005, Cossarizza 2005). Mechanismus und klinische Bedeutung dieses Umstandes sind noch unklar.

Klinisches Spektrum

Die mtDNA-Depletion manifestiert sich klinisch an den folgenden Zielorganen (Abbildung 1):

In der *Leber* kommt es initial 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 Dideoxynucleosiden 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 wahrscheinlich. Auch Ribavirin und Hydroxyurea führen zu einer verstärkten Toxizität von DDI. Oft bleibt die Hyperlaktatämie asymptomatisch. Falls Symptome auftreten, sind die Beschwerden 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.



Abbildung 1: Manifestationsmöglichkeiten mitochondrialer Toxizität. Bei den mit Fragezeichen versehenen Symptomen ist die Assoziation noch unklar.

Tabelle 1. Ursachen einer Hyperlaktatämie/Laktatazidose

Typ A-Laktatazidose	Typ B-Laktatazidose
<i>(durch Gewebshypoxie)</i>	<i>(durch andere Mechanismen)</i>
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.

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.

Unter „Lipodystrophie“ wird im engeren Sinne eine Änderung des Fettverteilungsmusters unter Langzeit-ART verstanden (siehe auch *Lipodystrophie-Syndrom*, Seite). 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. Tatsächlich finden sich unter D4T im subkutanen Fett ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien und eine mtDNA-Depletion (Walker 2002b). Im Adipozyten bzw. im Fettgewebe führt die prolongierte NRTI-Exposition zur mtDNA-Depletion, zu einer verminderten Expression adipogener Transkriptionsfaktoren, zu vermehrter Apoptose und zu vermindertem Fettgehalt. Zusätzlich kommt es zur Minderexpression bestimmter Adipokine (Adiponektin u.a.). Nach Absetzen von D4T kommt es neben einer Erholung der mtDNA und der Apoptoserate 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). Die funktionellen Konsequenzen auf *Lymphozyten* sind noch wenig bekannt. Unter DDI kann es unter bestimmten Umständen zu einem Abfall der CD4- und CD8-T-Lymphozyten kommen (Negredo 2004). Mitotisch stimulierte T-Lymphozyten entwickeln unter DDI und anderen NRTIs eine mtDNA-Depletion mit herabgesetzter Proliferationsfähigkeit und erhöhtem Apoptoseindex (Setzer 2004). Somit gibt es Hinweise, dass die mitochondriale Toxizität in Lymphozyten immunsuppressiv ist.

Asymptomatische Erhöhungen der Serum-Lipase sind unter ART zwar nicht selten, allerdings ohne wesentlichen Nutzen in der Vorhersage einer *Pankreatitis* (Maxson 1992). Eine manifeste Pankreatitis wurde unter NRTIs (insbesondere unter DDI) mit einer Häufigkeit von 0,8/100 Behandlungsjahren beschrieben. Eine DDI-

Reexposition nach Ausheilung kann zu einem Rezidiv führen und sollte vermieden werden. Ein mitochondrialer Mechanismus für die Pankreatitis ist nicht bewiesen.

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).

Die mitochondriale *Nephrotoxizität* wird kontrovers beurteilt. Unter Tenofovir kam es in Tiermodellen unter supraklinischer Dosierung zu einem Fanconi-Syndrom mit renalem Phosphatverlust und Osteomalazie (Tenofovir review team 2001). Beim Patienten kommt es unter Tenofovir aufgrund einer verminderten renalen Phosphatresorption häufig zu einer Hypophosphatämie, sowie zu einer erhöhten alkalischen Phosphatase (Kinai 2005). Auch in der Klinik wurden Fälle von Osteomalazie unter Behandlung mit Tenofovir beobachtet, insbesondere wenn Tenofovir gleichzeitig mit Lopinavir/r verabreicht wird (Parsonage 2005). Tenofovir wird als Nukleotid durch einen Anionen-Transporter in die Nierentubuli aufgenommen. Hohe intrazelluläre Konzentrationen könnten die mtDNA-Replikation inhibieren, obwohl Tenofovir an sich nur ein schwacher Hemmer der Polymerase-gamma ist. In Nierenbiopsien fand sich eine mtDNA-Verminderung bei Patienten, die die aus verschiedenen Gründen nicht mehr empfohlene Kombination von TDF+DDI erhalten hatten (Côté 2006).

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), zu einer transienten Anämie und zu einer über Monate nachweisbaren Neutropenie, Thrombopenie oder Lymphopenie. Eine französische Kohorte fand eine Häufung mitochondrialer Syndrome (Blanche 1999). Eine deutliche Hyperlaktatämie ist ebenfalls nicht selten und kann nach der Geburt für mehrere Monate persistieren (Noguera 2003). Langzeitstudien sind dringend notwendig (Venhoff 2006).

Monitoring und Diagnose

Derzeit gibt es keine Methode, um das individuelle „mitochondriale Risiko“ verlässlich vorherzusagen. Die Quantifizierung der mtDNA im Blut ist nicht aussagekräftig. 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 3 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

Wenn die NRTIs nicht abgesetzt bzw. modifiziert werden können, besteht die einzige derzeit verfügbare Therapie der mitochondrialen Toxizität in der Gabe von Uridin oder seinen Vorläufersubstanzen. 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 nun 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 durchbrochen und die Spiegel mitochondrialer DNA angehoben werden. 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 Groeningen 1986, Kelsen 1997).

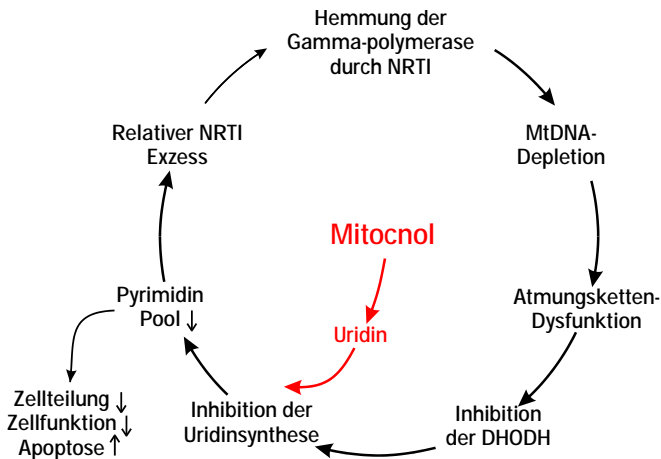


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Mitocnol (Nucleomax[®]) bei mitochondrialer Toxizität.

Mit Mitocnol steht ein Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung, das gegenüber reinem Uridin eine ca. 8-fach bessere Uridin-Bioverfügbarkeit hat (Venhoff 2005). Eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie wies nach, dass Mitocnol die Lipoatrophie unter fortgesetzter Therapie mit D4T und AZT effektiv bessert (Sutinen 2007). Im Vergleich zu Switchstrategien (also dem Ersetzen von D4T und AZT durch andere Virostatika) war der Effekt von Mitocnol auf die Lipoatrophie rascher und deutlich stärker (Abbildung 3). In einer zweiten Studie erwies sich Mitocnol in Bezug auf die vom Patienten und die vom Arzt eingeschätzten Lipoatrophie-Scores ebenfalls als wirksam (McComsey 2007).

Die mitochondriale Steatohepatitis wird 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 Muskelverfettung (Lebrecht 2008).

Nebenwirkungen von Mitocnol wurden nicht beobachtet. Ein negativer Einfluss auf die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie wurde bislang weder in vitro, noch in klinischen Studien nachgewiesen (Sommadossi 1988, Koch 2003, McComsey 2007, Sutinen 2007). Mitocnol ist unter dem Handelsnamen Nucleomax[®] in Europa als Nahrungsergänzungsmittel anerkannt und kann über Internet (www.nucleomaxX.com) und Apotheken bezogen werden.

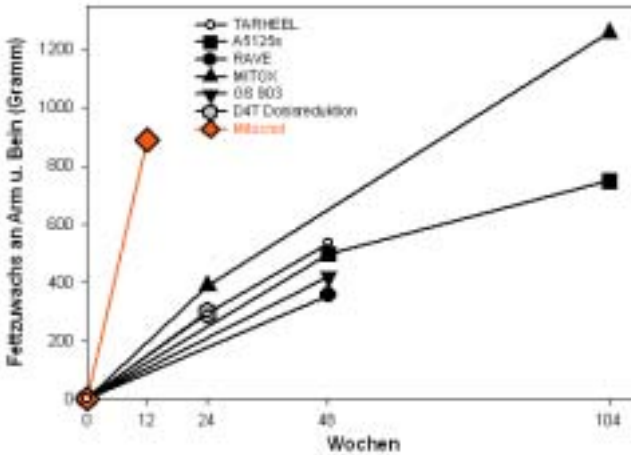


Abbildung 3: Subkutanfettzuwachs unter Einsatz von Mitocool trotz Beibehaltung von D4T und AZT (im Vergleich zu den Ergebnissen NRTI-vermeidender Strategien).

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). Ein Therapieversuch mit Vitamincocktails wird empfohlen, für die Wirksamkeit dieser Intervention in Bezug auf die mtDNA-Depletion gibt es aber weder in vitro noch in klinischen Studien einen Nachweis (Walker 1995, Venhoff 2002). In Tierversuchen und beim Menschen bessert Mitocool die Hyperlaktatämie (Sutinen 2007, Lebrecht 2008). Selbst unter Beachtung sämtlicher Empfehlungen kann es mehrere Wochen dauern, bis sich das Laktat normalisiert. Eine NRTI-Reexposition kann dann 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
Mitoconol (NucleomaxX® 3 x 36 g an 3 folgenden Tagen pro Monat) und Vitamine	Korrektur einer Hypoglykämie
	Hb > 10 g/dl
	Vasokonstriktorisches Substanzen meiden
	Sauerstoff
	Mitoconol (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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1671889>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16847412>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12598776>
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999, 354:1084-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509500>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090817>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
- Brinkman K, Vrouwenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000, 14:2801-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125906>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716495>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619798>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792876>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16518963>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096804>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15751778>
- Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000, 22:685-708. <http://amedeo.com/lit.php?id=10929917>
- 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 Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:278-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=17079992>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9193347>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16260911>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14640397>
- Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al. 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1990, 322:1333-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=2139173>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17187420>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18163507>

22. Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2:812-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526384>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9309676>
24. Martin A, Smith DE, Carr A et al. Reversibility of lipotrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004, 18:1029-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096806>
25. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxynosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992, 87:708-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=1590305>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15838796>
27. McCormsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al. Improvement in lipotrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004, 38:263-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699460>
28. McCormsey GA, O'Riordan M, Setzer B, Lebrecht D, Baron E, Walker UA. Uridine supplementation in HIV lipotrophy: pilot trial on safety and effect on mitochondrial indices. *Eur J Clin Nutr* 2007; <http://amedeo.com/lit.php?id=17535454>
29. McGovern BH, Diteberg 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16804853>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15371631>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526764>
32. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Safety* 1998, 19:481-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=9880091>
33. 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 lipotrophy. *AIDS* 2006, 20:2043-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090798>
34. Negro 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090798>
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14506367>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16156882>
37. Ray AS, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxynosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=15047506>
38. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2000, 29:342-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11687801>
39. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546885>
40. Setzer B, Schlesier M, Walker UA. Functional impairment of NRTI-related mitochondrial DNA-depletion in primary human T-lymphocytes. *J Infect Dis* 2004, 191:848-855. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717258>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12640193>
42. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995, 9:153-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=7749792>
43. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3190201>
44. Sutinen J, Walker UA, Sevastianova K, et al. Uridine supplementation for the treatment of antiretroviral therapy-associated lipotrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007;12:97-105. <http://amedeo.com/lit.php?id=17503753>
45. Tenofovir review team. Memorandum. [www.fda.gov 2001. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3792s1_02_FDA-tenofovir.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3792s1_02_FDA-tenofovir.ppt)
46. van Groeningen CJ, Leyva A, Kraai 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3731137>
47. Venhoff N, Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Dietary supplements in the treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. *AIDS* 2002, 16:800-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964542>
48. Venhoff N, Zilly M, Lebrecht D et al. Uridine pharmacokinetics of Mitocnol, a sugar cane extract. *AIDS* 2005; 19: 739-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15821404>
49. Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiviral therapy. *Exp Opin Drug Saf* 2006; 5:373-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=16610967>
50. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8848932>
51. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 2002a, 16:2165-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=12409738>
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832679>
53. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14640394>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14767983>
55. Walker UA, Langmann P, Miehle et al. Beneficial effects of oral uridine in mitochondrial toxicity. *AIDS* 2004b, 18:1085-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096820>
56. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16847413>
57. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16518957>

10. Resistenzen

Eva Wolf

Resistente Virusvarianten sind eine der Hauptursachen für das Versagen antiretroviraler Therapien. Bei Resistenzen gegen mehrere Substanzklassen sind die Therapieoptionen deutlich eingeschränkt und der virologische Erfolg oft nur vorübergehend. Durch die Entwicklung der Zweit-Generations-PIs und -NNTIs sowie neuer Substanzklassen wie der Entry- oder Integrase-Inhibitoren ist es gelungen, auch in der Salvage-Situation noch wirksame Kombinationen zusammenzustellen. Bei einer Resistenz-basierten Therapieumstellung hat auch die Nutzung von Resensitivierungsmechanismen an Bedeutung gewonnen.

Das rasche Auftreten resistenter Varianten ist bedingt durch den hohen Turnover von HIV – täglich entstehen ca. 10 Milliarden neue Viruspartikel (Perelson 1996) – und die hohe Fehlerrate bei der Reversen Transkription des Virusgenoms. Auch ohne Behandlung entstehen durch die hohe Mutationsrate ständig neue Virusvarianten, die auch als Quasispezies bezeichnet werden. In Gegenwart von antiretroviralen Medikamenten werden zufällig aufgetretene resistente Quasispezies zur dominanten Variante selektiert (Drake 1993).

Neben den Grundlagen zur Resistenztestung beschreibt dieses Kapitel die unter Therapie entstehenden Resistenzmutationen auf dem Reverse Transkriptase (RT)-, dem Protease-, dem Integrase- und dem env (gp41)-Gen. Die meisten Daten stammen aus Beobachtungen bei Patienten mit Subtyp-B-Viren (die jedoch nur 12 % der weltweit HIV-infizierten Population ausmachen). Mittlerweile sind jedoch auch zunehmend non-B-Subtypen untersucht worden - teilweise unterscheiden sich die Resistenzpfade und Muster (Snoeck 2006).

Methoden der Resistenzbestimmung

Die zwei etablierten Methoden, die Resistenz bzw. Sensitivität von HIV gegenüber antiretroviralen Substanzen zu messen, sind die genotypische und die phänotypische Resistenzbestimmung (Wilson 2003). Zu den von der FDA zugelassenen genotypischen Testsystemen zählen z. B.

- HIV-1 TrueGene™ (Siemens Healthcare Diagnostics, ehemals Bayer HealthCare Diagnostics) oder
- ViroSeq™ (Aplera Corporation of Applied Biosystems and Celera; Vertriebspartner Abbott Laboratories)

Andere genotypische Tests wie zum Beispiel

- Virco® Type HIV-1 von Virco
- GenoSure (Plus)™ von LabCorp oder
- GeneSeq™ von Monogram Biosciences (ehemals ViroLogic)

sind in den Labors der jeweiligen Hersteller etabliert und finden meist in klinischen Studien Anwendung. Die herkömmliche Genotypisierung erfasst in der Regel nur Virusstämme, die einen Anteil von mindestens 20-30 % an der Gesamtpopulation

ausmachen. Ultrasensitive Methoden (allelspezifische Realtime-PCR, Single-Genome-Sequencing) mit Detektionsgrenzen von $<0,1\text{--}5\%$ stehen nur wenigen Labors zur Verfügung. Zudem ist die klinische Relevanz von minoren Viruspopulationen derzeit nicht eindeutig belegt.

Beispiele für phänotypische Resistenztests sind

- Antivirogram[®] von Virco
- PhenoSense[™] von Monogram Biosciences und
- Phenoscrypt[™] von Viralliance.

Nachteile der Phänotypisierung sind der zeitliche Aufwand und die hohen Kosten. Während die Gesamtkosten der genotypischen Resistenzbestimmung je nach Testverfahren und Labor zwischen 300 und 500 Euro liegen, ist der Preis für die Phänotypisierung ungefähr doppelt so hoch.

Das Problem beider Methoden ist, dass eine Mindestmenge an Viren vorhanden sein muss: bei einer Viruslast von weniger als 500–1000 Kopien/ml können Resistenzen häufig nicht nachgewiesen werden.

Phänotypisierung

Bei einem phänotypischen Resistenztest wird die Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten direkt quantifiziert. Die virale Replikationsfähigkeit in der Zellkultur wird unter dem Selektionsdruck der 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 eines Virusisolats auf ein Medikament wird als Quotient aus gemessener IC_{50} und IC_{50} eines Wildtyp-Referenzvirus angegeben. Zur Interpretation wird dieser Quotient – auch Resistenzfaktor oder „Fold-change“ genannt – mit einem so genannten Cut-off Wert verglichen. Dieser gibt idealerweise an, bis zu welchem Faktor die IC_{50} des HIV-Isolats im Vergleich zum Wildtyp-Virus erhöht sein kann, ohne dass ein klinisch relevanter Wirkverlust besteht.

Cut-off-Definitionen: technischer, biologischer und klinischer Cut-off

Man unterscheidet drei Cut-off-Werte.

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 einem virologischen Erfolg zu rechnen ist. Sowohl der VircoType- als auch der PhenoSense-Befund geben einen oberen und einen unteren Cut-off an. 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.

Genotypisierung

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 *pol*-Region, die für die viralen Enzyme Protease, Reverse Transkriptase und Integrase codiert, und der *env*-Region, die für die Glykoproteine der Virushülle, gp41 und gp120, codiert.

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.

Regelbasierte Interpretationssysteme

Häufig basieren genotypische Interpretationssysteme auf Regeln, die von Experten aus Literaturdaten abgeleitet und ein- bis zweimal im Jahr überarbeitet werden (z. B. HIV-GRADE oder die Französischen ANRS-Regeln). Zu solchen regelbasierten Interpretationssystemen, die im Internet frei verfügbar sind, zählen

- HIV-GRADE: <http://www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage.html>
- Stanford-Database: <http://hiv.net/link.php?id=24>
- Los Alamos-Database: <http://hiv.net/link.php?id=25>
- HIV Genotypic Drug Resistance Interpretation – ANRS AC11:
<http://www.hivfrenchresistance.org/2007/tab1.html>

Datenbasierte Interpretationssysteme und virtueller Phänotyp

Im Gegensatz zu den von Expertenteams erstellten, wissensbasierten Regelsystemen hat man sich bei den datenbasierten Interpretationssystemen geno2pheno oder vircoType™ dem Problem mathematisch genähert – mit dem Ziel, aus einer genetischen Information den Phänotyp bzw. das virologische Ansprechen vorherzusagen zu können. Bei diesem „virtuellen Phänotyp“ wird dem individuellen genotypischen Resistenzmuster ein Phänotyp zugeordnet, ohne dass eine Phänotypisierung im Labor durchgeführt wurde. Grundlage hierfür sind Datenbanken mit den Ergebnissen paarweise durchgeführter Geno- und Phänotypisierungen.

Das Resistenzinterpretationssystem geno2pheno (<http://hiv.net/link.php?id=26>) basiert auf der Verwendung maschinell lernender Techniken, wie z. B. Support-Vektormaschinen (Beerenwinkel 2003). Das System lernt aus den gekoppelten Geno- und Phänotypen, erkennt Gesetzmäßigkeiten und kann so den (virtuellen) Phänotyp zu gegebenem Resistenzmuster ableiten.

Grundlage der vircoType-Interpretation ist ein multiples, lineares Regressionsmodell, das auf einen Datensatz von über 45.000 Genotyp/Phänotyp-Paaren angewendet wird: Für jedes Medikament wird die IC₅₀-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 jeweiligen Mutationen bzw. Mutationspaaren medikamentenspezifische Gewichtungsfaktoren zu. Synergistische Effekte, die durch das gleichzeitige Auftreten zweier Mutationen entstehen, werden durch einen positiven Gewichtungs-

faktor, antagonistische oder re-sensitivierende Effekte durch einen negativen Gewichtungsfaktor abgebildet.

Die kommerziellen Anbieter von Resistenztests haben meist Interpretationsrichtlinien in ihre Systeme integriert (z. B. *virco*[®]-Type HIV-1 von *Virco* oder *GuideLines*[®] (*TruGene*[™]) von *Siemens Healthcare Diagnostics*.

Grundlagen

Nomenklatur

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 angibt, und zwei Buchstaben beschrieben. Der Buchstabe vor der Zahl entspricht der 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. Bei M184V zum Beispiel betrifft die entsprechende Mutation das Codon 184 des RT-Gens und führt zu einem Austausch der Aminosäure Methionin gegen Valin im RT-Enzym.

Resistenzmechanismen

NRTIs werden als so genannte Prodrugs erst als Triphosphate wirksam. Bei den Nukleotidanaloga sind im Gegensatz zu den Nukleosidanaloga nur zwei statt drei Phosphorylierungsschritte nötig. Phosphorylierte NRTIs verhalten sich kompetitiv zu den natürlichen dNTPs (Desoxynukleotid-Triphosphate). Der Einbau eines phosphorylierten NRTIs in die provirale DNA hemmt die weitere Synthese proviraler DNA durch das RT-Enzym, blockiert somit die Verlängerung der proviralen DNA und führt 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). Die Phosphorylyse verursacht Kreuzresistenzen zwischen den NRTIs, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sind (AZT, D4T > ABC > DDI > 3TC). K65R wirkt der Exzision der bereits eingebauten NRTIs entgegen. Das Gleichgewicht aus den beiden Mechanismen – reduzierter Einbau der NRTIs durch K65R einerseits und Hemmung der Exzision der NRTIs durch K65R andererseits – führt bei den meisten NRTIs zu einer verminderten Empfindlichkeit, bei AZT zu einer erhöhten Empfindlichkeit (White 2005).

NNRTIs hemmen ebenfalls das virale Enzym Reverse Transkriptase, unterscheiden sich chemisch gesehen jedoch von den Nukleosidanaloga. NNRTIs sind kleine Moleküle, die sich an eine Stelle der RT anlagern, die mit deren katalytischem

Zentrum assoziiert ist. Mutationen an der NNRTI-Bindungsstelle der RT verringern die Affinität von RT und NNRTI und führen zu einem NNRTI-Wirkverlust.

PIs verhindern die Spaltung des viralen gag-pol-Vorläuferproteins durch das Enzym HIV-Protease. Dadurch werden Viruspartikel produziert, die nicht infektiös sind. Eine PI-Resistenz entwickelt sich in der Regel langsam, da mehrere Mutationen akkumuliert werden müssen. Man spricht hier auch von der genetischen Barriere. Es werden Haupt- und Nebenmutationen unterschieden, die jedoch nur eine grobe Einstufung der Resistenzlage erlauben.

Hauptmutationen (in der Literatur „major mutations“ genannt) sind für das Auftreten der phänotypischen Resistenz verantwortlich. Zu den Hauptmutationen zählen 1. die Mutationen, die unter dem Selektionsdruck eines Medikaments als erste auftreten und 2. die Mutationen, die sich im aktiven Zentrum der HIV-Protease befinden und die Bindungsfähigkeit des PIs an dieses Enzym reduzieren (häufig auch als primäre Mutationen bezeichnet). Teilweise führen diese Mutationen auch zu einem Aktivitätsverlust der Protease.

Nebenmutationen (in der Literatur „minor mutations“ genannt), häufig auch als sekundäre Mutationen bezeichnet) liegen außerhalb des aktiven Zentrums und treten in der Regel erst nach den Hauptmutationen auf. In bestimmten Fällen können sie den durch die Hauptmutationen bedingten Verlust an viraler Fitness kompensieren (Nijhuis 1999, Johnson 2007b).

Mutationen an Positionen 20, 36, 63, und 77 sind polymorph und kommen auch ohne den Selektionsdruck einer ART 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 1. Haupt- und Nebenmutationen der Protease

Hauptmutationen

D30N, V32I, M46I/L/V, I47V/A, G48V/M, I50V/L, I54VM/L/T/A/S, L76V, V82A/T/F/T/L/S/M/C, I84V/A/C, N88D/S/T/G, L90M

Nebenmutationen

L10IVFRY, V11I, L23I, L24IF, L33F/I, E35G, K43T, F53L/Y, Q58E, A71V/T/I, G73C/A/T/S, T74P, N83D, L89V

(HIV Drug Resistance Database, Sequence Analyses Program, version 4.2.5, 2006-12-04; <http://hivdb.stanford.edu/pages/asi/releaseNotes/updates.html>)

Entry-Inhibitoren: Anders als die NRTIs, NNRTIs und PIs, die die Vermehrung von HIV in der infizierten Zelle hemmen, verhindern Entry-Inhibitoren, dass das Virus in die Zielzelle eindringen kann (siehe auch *Antiretrovirale Therapie*, Seite 131). Damit HIV in die Zielzelle gelangen kann, bindet HIV mit seinem Oberflächenprotein gp120 an den CD4-Rezeptor, was zu Konformationsänderungen in gp120 führt und die Bindung des V3-Loops von gp120 mit den Chemokin-Rezeptoren der Zielzelle, CCR5 bzw. CXCR4, ermöglicht. Durch Interaktion der beiden Heptad Repeat Regionen HR1 und HR2 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, so dass die Interaktion mit gp120 nicht stattfinden kann und der Eintritt in die Zelle verhindert wird.

Fusionsinhibitoren verhindern die Fusion der viralen Membran mit der Zellmembran. Der Fusionsinhibitor T-20 ist ein 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 von HIV mit der Zelle verhindert. Bereits ein einzelner Aminosäure-Austausch in HR1 kann die Wirksamkeit von T-20 deutlich einschränken.

Integrase-Inhibitoren verhindern die Integration der proviralen DNA 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. Die bisher zugelassenen bzw. in Entwicklung befindlichen Integrase-Inhibitoren Raltegravir bzw. Elvitegravir verhindern den Strangtransfer. Sie binden an die Integrase und wandern zusammen mit dem Präintegrationskomplex in den Zellkern. In Gegenwart der Integrase-Inhibitoren sind die Integrase-Moleküle in ihrer Funktion beeinträchtigt und können die Integration der proviralen DNA in die zelluläre DNA nicht mehr katalysieren. Resistenz entsteht durch die Selektion von bestimmten (Schlüssel-) Mutationen im Integrase-Gen. Sowohl der Strangtransfer als auch die 3' Prozessierung können dadurch betroffen sein. Bei der Resistenzentwicklung gibt es für Raltegravir und Elvitegravir verschiedene Resistenzpfade. Allerdings sind Kreuzresistenzen möglich. Die Akkumulation sekundärer Mutationen führt zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit.

Transmission resistenter HIV-Stämme

Die Prävalenz der bereits vor Therapiebeginn vorhandenen Resistenzmutationen variiert regional erheblich. Hohe Prävalenzen von über 20 % wurden vorübergehend in großen US-Städten mit einer großen homosexuellen Population und mit langjährigem Zugang zu antiretroviraler Therapie beobachtet. Auch in Spanien wurden Ende der 90er Jahre ähnlich hohe Transmissionsraten berichtet (Grant 2003, Wensing 2003, De Mendoza 2003+2005a, Truong 2006).

In der deutschen Serokonverterstudie des Robert Koch-Instituts wurden in den Jahren 1996 bis 2005 in 14 % (partiell) resistente Viren beobachtet (Kuecherer 2006). Bei chronisch infizierten Patienten lag im Zeitraum 2001-2004 der Primärresistenzanteil bei 11 % (RESINA-Studie, Oette 2006).

In der europäischen CATCH-Studie, einer Sub- bzw. Vorläuferstudie von SPREAD (Strategy to Control Spread of HIV Drug Resistance) lag die Primärresistenz-Prävalenz bei insgesamt 2.208 neu diagnostizierten HIV-Infektionen der Jahre 1996-2002 bei 10,4 % (Wensing 2005). Während der Anteil der NRTI-Resistenzen über die Jahre sank, nahmen NNRTI-Resistenzen zu. PI-Resistenzen blieben relativ konstant. Primärresistenzen wurden vor allem bei Infektionen mit dem Subtyp B (70 % aller Neu-Diagnosen) beobachtet. Allerdings stieg auch Anteil mit Primärresistenz bei den non-B-Subtypen.

Europaweite Prävalenzdaten aus den Jahren 2002/2003 kommen aus dem SPREAD-Programm, das sich das Monitoring von Primärresistenzen bei Neu-Infizierten bzw. ART-naiven HIV-Patienten zum Ziel gesetzt hat. Bei 9,1 % der 1.050 neu diagnostizierten HIV-Patienten wurden Viren mit mindestens einer Resistenzmutation gefunden (Wensing 2006). Bei weniger als 1 % der Patienten lag ein Virus vor, das Resistenzen gegen zwei Medikamentenklassen trug.

Tabelle 2. Resistenzprävalenz vor Therapiebeginn (Auswahl).

Autor	Region	Zeitraum	Kollektiv	N	Primär-Resistenz
Wensing 2006	Europa (19 Länder)	2002-2003	Neudiagnosen	1050	9,1 %
Cane 2005	Großbritannien	1996-2008	Chronisch Infizierte	2357	14,2 %
Oette 2006	Deutschland (NRW)	2001-2004	Chronisch Infizierte	269	11,2 %
Kuecherer 2006	Deutschland	1996-2005	Serokonverter	827	14,1 %
De Mendoza 2005	Spanien	1997-2004	Serokonverter	198	12,1 %
Recordon-Pinson 2007	Frankreich	1996-2005	Serokonverter	194	15,7 %*
Chaix 2007	Frankreich	2005-2006	Serokonverter + Chronisch Infizierte	289	10,4 %
Little 2002	USA	1995-2000	Serokonverter	377	22,7 %
Truong 2006	San Francisco	2004	Neu Diagnostizierte	129	13,2 %
Jayaraman 2006	Kanada	1999-2003	Neu Diagnostizierte	768	10,2 %
Nkengafac 2007	Kamerun	2005-2006	Neu Diagnostizierte	180	7,8 %

* 18,2% Subtyp B, 8,3% non-B

Mit Hilfe ultrasensitiver Methoden (allelspezifische Realtime-PCR, AS-PCR) werden meist mehr Resistenzmutationen als mit herkömmlichen Sequenzierungsverfahren beobachtet: in einer Studie an 49 Serokonvertern wurden bei 10 Patienten die Mutationen L90M, K103N oder M184V mittels Real-Time PCR und unter Verwendung der entsprechend spezifischen Oligonukleotide detektiert. Bei 5 von 10 Patienten waren diese Mutationen mit der direkten Sequenzierungstechnik nicht nachweisbar (Metzner 2005). In einer Schweizer Studie wurden bei 13 von 74 primär infizierten Patienten (18 %) mit dokumentiertem Wildtyp-Virus M184V- und/oder K103N- Quasispezies als minore Varianten gefunden (Metzner 2007a). In einer Studie aus Atlanta wurde gezielt auf L90M, M41L, K70R, K103N, Y181C, M184V, T215F und T215Y untersucht. Bei 33 von 205 primär oder chronisch Infizierten (16 %) wurden Resistenzmutationen nachgewiesen (Johnson 2007a).

Im Gegensatz dazu findet man K65R selten als primäre Mutation. Nur bei 4 von 194 Patienten (2,1%), die auf TDF+FTC plus NNRTI oder PI/r eingestellt wurden, wurde K65R als minore Virusvariante vor Therapiebeginn detektiert. Das virologische Ansprechen bis Woche 24 schien dadurch jedoch nicht beeinträchtigt gewesen zu sein (Metzner 2007b).

Übertragene Primärresistenzen persistieren über lange Zeit (Pao 2004). In einer spanischen Studie wurden 10 Serokonverter mit Primärresistenzmutationen wie T215Y, T215N/S/C, M41L, L74V, V82S/A, L90M und I54V im Median 41 Monate beobachtet. In nur drei von 10 Fällen kam es zur (partiellen) Rückmutation

(von T215Y). Zweimal entstanden aus T215Y revertante Formen (T215S), und im dritten Fall wurde nach 7 Jahren das Wildtyp-Virus nachgewiesen (De Mendoza 2005b). In einer eigenen Beobachtung persistierten übertragene Resistenzmutationen über 4 Jahre (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Persistierende Resistenzmutationen bei einem Patienten, der sich mit einem multi-resistenten Virus infizierte (letzter negativer HIV-Test 1997, HIV-Erstdiagnose 06/2000).

	Indexperson		Patient		
	02/2000	03/2001	01/2002	01/2003	07/2004
NRTI					
M41L	M41L	M41L	M41L		
D67N	D67N	D67N	D67N	D67N	D67N
K70R	K70R				
V75M	V75M	V75M	V75M		
M184V		M184V			
L210W	L210W				
T215F	T215F	T215F			
K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q
NNRTI					
G190A	G190A	G190A	G190A	G190A	G190A
PI					
M46I	M46I	M46I	M46I	M46I	M46I
L63P	L63P				
A71V	A71V	A71V	A71V	A71V	A71V
G73S	G73S				
I84V	I84V	I84V	I84V	I84V	
L90M	L90M	L90M	L90M	L90M	L90M

Primär übertragene Resistenzmutationen können die Therapieoptionen einschränken und das virologische Ansprechen mindern (Harzic 2002, Little 2002, Riva 2002, Hanna 2001). Wird jedoch die Resistenzlage berücksichtigt, ist ein primärer Therapieerfolg häufig möglich (Oette 2006).

Anfang 2005 erregte ein New Yorker Patient großes Aufsehen. Er hatte sich mit einem multiresistenten Virus mit 7 NRTI-, 2 NNRTI- und 12 PI-Mutationen angesteckt. Nach 4 bis 20 Monaten (der genaue Zeitpunkt der Infektion ist nicht bekannt) hatte der Patient nur noch 80 CD4-Zellen/ μ l. Die Replikationskapazität des resistenten Virus war mit der eines Wildtyp-Virus vergleichbar. Nur zwei Medikamente, T-20 und Efavirenz, waren laut Resistenztest noch wirksam. Obgleich die Übertragung multiresistenter Viren zusammen mit einer raschen klinischen Progression ein bisher sehr seltenes Ereignis ist, werden mit diesem Beispiel die möglichen klinischen Konsequenzen von Primärresistenzen deutlich (Markowitz 2005).

Klinische Studien

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 Therapie ohne Kenntnis der Resistenzlage geändert wurde - dies zu einem Zeitpunkt, zudem es noch vergleichsweise wenig Therapieoptionen bzw. -alternativen gab. Seit diesen Studien sind in den einzelnen Substanzklassen neue Medikamente hinzugekommen, die insbesondere 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. Wie sich die Relevanz der Resistenztestung nach Einführung neuer Substanzklassen wie z.B. der Integrasehemmer oder CCR5-Inhibitoren entwickelt, bleibt abzuwarten.

Interpretation genotypischer Resistenzprofile

NRTIs

Bei einigen NRTIs wie 3TC oder den NNRTIs kann eine einzige Mutation bereits eine hochgradige Resistenz hervorrufen (Havliir 1996, Schuurman 1995). Deshalb sollten diese Substanzen nur in effektiven Kombinationen eingesetzt werden. Die 3TC-spezifische Mutation **M184V** führt jedoch auch gleichzeitig zu einem Verlust der viralen Replikationskapazität um ca. 40-60 % (Sharma 1999, Miller 2003, Deval 2004). In einer frühen Studie zur 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 Monotherapie mit 3TC eine 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).

Zu den Thymidinanaloga-Mutationen, meist nur „**TAMs**“ genannt, zählen die Mutationen **M41L**, **D67N**, **K70R**, **L210W**, **T215Y** und **K219Q**, die zunächst unter AZT beschrieben wurden (Larder 1989), aber auch durch D4T selektiert werden können (Loveday 1999). Das Vorhandensein von drei oder mehr TAMs – vor allem die Mutation T215Y/F – ist auch mit einem relevanten Sensitivitätsverlust gegenüber D4T verbunden (Calvez 2002, Lafeuillade 2003). Statt TAMs wird häufig auch der Begriff der "**NAMs**" (Nukleosidanaloga-Mutationen) verwendet, da diese Mutationen auch mit einer Kreuzresistenz gegenüber allen anderen Nukleosidanaloga – ausgenommen 3TC und FTC – verbunden sind.

Isolierte Virusmutanten von Patienten mit Therapieversagen unter AZT, 3TC oder ABC haben in der Regel auch eine messbare phänotypische Resistenz. Zwei TAMs resultieren in einer 5,5-fach, drei in einer 29-fach und vier oder mehr TAMs in einer >100-fach verminderten Empfindlichkeit gegenüber AZT.

Der Einsatz von ABC ist bei einer mehr als 7-fach verminderten Empfindlichkeit nicht mehr Erfolg versprechend. In der Regel sind dafür mindestens 3 TAMs sowie die Mutation M184V nötig (Harrigan 2000). Noch prädiktiver für das Ansprechen

auf Abacavir scheint ein im Rahmen der Narval-Studie (ANRS 088) entwickelter Score zu sein, der besagt, dass bei mindestens fünf Mutationen aus M41L, D67N, L74V, M184V, L210W, T215Y/F das virologische Ansprechen auf Abacavir deutlich abnimmt (Brun-Vézinet 2003).

Das virologische Ansprechen auf DDI ist abhängig von der Anzahl und Art der TAMs. Insbesondere die Mutationen T215Y/F, M41L und L210W – bedingt auch D67N und K219Q – waren in der Jaguar-Studie mit einem DDI-Wirkverlust assoziiert. Der virologische Erfolg war jedoch unabhängig von den Mutationen M184V und K70R (Marcelin 2005).

Klinische Daten sprechen dafür, dass Tenofovir bei TAMs wie D67, K70R, T215Y/F oder K219Q/E wirksam ist. Falls jedoch bei drei oder mehr TAMs auch M41L oder L210W dabei sind, ist das virologische Ansprechen schlechter (Antonou 2003).

Die 3TC-assoziierte Mutation **M184V** wie auch die unter DDI-Therapie beobachtete Mutation **L74V** oder die NNRTI-spezifischen Mutationen L100I und Y181C können einen antagonistischen Effekt auf die Resistenzentwicklung gegenüber NRTIs ausüben (Vandamme 1999).

M184V bewirkt für AZT eine Resensitivierung bzw. eine Herabsetzung der IC_{50} um 50-60 % und für D4T eine IC_{50} -Minderung um ca. 30 %. Diese Resensitivierung ist klinisch relevant, sofern nicht mehr als drei AZT- bzw. D4T-assoziierte Mutationen vorhanden sind (Shafer 1995, Underwood 2005). Die Phänotypisierung von 9.000 Proben zeigte in 79 % der Fälle eine mehr als 10-fache AZT-Resistenz, falls M41L, L210W und T215Y nachgewiesen wurden. War jedoch zusätzlich M184V vorhanden, wiesen nur noch 52 % eine mehr als 10-fache AZT-Resistenz auf (Larder 1999). M184V erhöht auch die Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir (Miller 2001, Miller 2004a).

Im Gegensatz dazu kann M184V zusammen mit multiplen TAMs bzw. Mutationen an den Positionen 65, 74 oder 115 die Resistenz gegenüber ABC verstärken (Harriگان 2000, Shafer 2003).

Eine so genannte **Multi-Drug-Resistenz (MDR)** gegenüber allen Nukleosid-Analoga – mit Ausnahme von 3TC – liegt vor, falls eine der folgenden Kombinationen vorkommt: **T69SSX**, d. h. die Mutation T69S plus einer Insertion von zwei 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).

Die MDR-Mutation **Q151M** allein bewirkt eine intermediäre Resistenz gegenüber AZT, D4T, DDI und ABC. Sie kommt mit einer Prävalenz von unter 5 % relativ selten vor. Gegenüber TDF führt Q151M nur zu einem geringgradigen Aktivitätsverlust. In Kombination mit Mutationen an den Positionen 75, 77, und 116 entstehen eine hochgradige Resistenz gegenüber AZT, DDI, D4T und ABC und eine intermediäre Resistenz gegenüber TDF (Shafer 2003).

Die Insertion **T69SSX** hat eine ca. 20-fache Resistenz gegenüber TDF zur Folge (Miller 2001, Miller 2004a). Diese 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).

Die Mutation **L74V** tritt unter DDI oder ABC auf und bewirkt eine 2 bis 5-fache DDI-Resistenz (Winters 1997). Der Wirksamkeitsverlust gegenüber ABC um den Faktor 2–3 wird als klinisch nicht relevant betrachtet und erfordert zusätzliche Mutationen (Tisdale 1997, Brun-Vézinet 2003).

L74V/I mit oder ohne M184V führt für AZT und TDF zu einer Herabsetzung der IC_{50} um ca. 70 %; entsprechend ist die phänotypische Empfindlichkeit um ca. den Faktor 3 erhöht (Underwood 2005).

Die Mutation **K65R** kann unter TDF oder ABC, seltener auch unter DDI entstehen. Sie hat eine intermediäre Resistenz gegenüber TDF, ABC, DDI und 3TC bzw. FTC zur Folge, eventuell auch gegenüber D4T (Shafer 2003, Garcia-Lerma 2003). Eine Kreuzresistenz zu AZT besteht nicht (Miller 2004b). Obwohl K65R unter Abacavir entstehen kann, hat man vor der Einführung von Tenofovir die Mutation K65R vergleichsweise selten beobachtet. Das liegt daran, dass in Kombinationen, die AZT enthalten, K65R seltener entsteht und Abacavir in den ersten Jahren meist in Form von Trizivir[®], also in Kombination mit AZT, eingesetzt wurde. Auch 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 (Farthing 2003, Gallant 2003, Landman 2004, Jemsek 2004). Als Grund für die hohe Versagerrate 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. K65R führt bei AZT zu einer erhöhten Suszeptibilität um den Faktor 2, zusammen mit M184V/I um den Faktor 2,5 (White 2005, Underwood 2005). Umgekehrt reduzieren TAMs die K65R-assoziierte Resistenz gegen TDF, ABC und DDI (Parikh 2007).

Wie die Mutation M184V führt auch die Mutation K65R zu einem Verlust der viralen Replikationskapazität (RC). K65R und M184V vermindern die RC signifikant; dies konnte weder für TAMs noch für L74V/I gezeigt werden. Die mediane Replikationskapazität für Viren mit M184V/I (n=792), K65R (n=72) oder L74V/I (n=15) allein lag bei 68 % ($P < 0.0001$), 72 % ($p < 0.0001$) und 88 % ($p = 0.16$). Mit Ausnahme von M184V änderten TAMs die mediane RC von Viren mit K65R oder L74V/I im Vergleich zur Einzelmutation nicht (McCull 2005). Bei gleichzeitigem Vorhandensein von K65R und M184V lag die RC bei nur 29 % (Miller 2003, Deval 2004).

Die mit einer ca. 5-fachen Resistenz gegenüber D4T und DDI assoziierte Mutation **V75T** kommt in der klinischen Realität selten vor (Lacey 1994).

Quantitative Empfindlichkeitsmessungen an großen Patientenkohorten zeigten, dass bei NRTI-vorbehandelten Patienten in bis zu 29 % eine **Hypersuszeptibilität gegenüber NNRTIs** (im Sinne einer 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). Insbe-

sondere die RT-Mutationen **T215Y**, **H208Y** und **V118I** sind prädiktiv für eine Hypersuszeptibilität gegenüber Efavirenz. Eine Datenbank-Analyse mit einigen Tausend paarweise gemessenen Geno- und Phänotypen zeigte eine NNRTI-Hypersuszeptibilität sowohl für TAMs als auch für nicht-Thymidinanaloga-assoziierte NAMs. Eine Hypersuszeptibilität gegenüber Efavirenz lag gleichermaßen für 1-2 TAMs, multiplen TAMs+M184V und nicht-Thymidinanaloga-assoziierten NAMs wie K65R, T69X, M184V und insbesondere K65R+M184V vor (Whitcomb 2002, Shulman 2004, Coakley 2005a). Bislang haben diese Ergebnisse jedoch nicht zu neuen Therapiestrategien geführt.

NNRTIs

Erstgenerations-NNRTIs (Efavirenz, Nevirapin, Delavirdine)

Bei den NNRTI lassen sich zwei Mutationsprofile unterscheiden: K103N, V106M, und Y188L sowie L100I, V106A, Y181C/I, G190S/A und M230L. Eine einzige Mutation kann jedoch bereits in einer hochgradigen Resistenz gegenüber einem oder mehreren NNRTIs resultieren. Bei den Mutationen K103N oder Y188L ist der weitere Einsatz von Erstgenerations-NNRTI nicht empfohlen (Antinori 2002).

Die relativ häufig auftretende Mutation **K103N** bewirkt eine 20–50-fache Resistenz gegen alle derzeit verfügbaren NNRTIs (Petropolis 2000).

V106A führt zu einer über 30-fachen Nevirapin-Resistenz. Im Gegensatz zu Subtyp B-Viren entsteht bei Subtyp C-Viren jedoch häufiger die Mutation **V106M**. Sie ruft nicht nur eine Nevirapin-Resistenz, sondern auch eine Efavirenz-Resistenz hervor (Grossman 2004).

Durch die Mutationen **A98G/S** (häufiger bei Subtyp C), **K101E** und **V108** entsteht eine geringgradige Resistenz gegenüber allen verfügbaren NNRTIs. Eine intermediäre Efavirenz- und Delavirdin-Resistenz und eine geringgradige Nevirapin-Resistenz entstehen durch die Mutation **L101I**. **Y181C/I** bewirkt eine 30-fache Nevirapin-Resistenz, und auch der Therapieerfolg von Efavirenz scheint nur vorübergehend zu sein. **G190A** ist mit einer hochgradigen Nevirapin-Resistenz sowie einer intermediären Efavirenz- bzw. Delavirdin-Resistenz verbunden. **G190S** und **Y188C/L/H** sind Mutationen, die eine hohe Nevirapin- und Efavirenz-Resistenz bewirken (Shafer 2003, De Mendoza 2002).

Zweitgenerations-NNRTIs

Etravirin ist aktiv sowohl gegen Wildtyp-Viren als auch gegen Viren mit einzelnen NNRTI-Mutationen wie L100I, K103N, Y188L und/oder G190A/S. In einer Untersuchung an 25 Virusisolaten mit ein oder zwei NNRTI-assoziierten Mutationen war Etravirin bei 18 noch aktiv mit einer nur geringen EC_{50} -Erhöhung (weniger als 4-fach). Eine über 10-fache EC_{50} -Erhöhung wurde nur bei drei der getesteten Viren beobachtet. Die Resistenzprofile waren in einem Fall die Mutationskombination L100I+K103N und in den zwei weiteren Fällen die Einzelmutationen Y181I bzw. F227C. Die Prävalenz dieser Resistenzen ist jedoch bisher gering und wird mit 3 % für L100I+K103N angegeben und mit unter 0,5 % für Y181I bzw. F227C (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 erst bei multiplen Mutationen beobachtet. In

einem Selektionsexperiment hatte die dominante Viruspopulation nach mehreren In-vitro-Passagen die RT-Mutationen V179F (eine neue Variante an dieser Position) und Y181C. Weitere Mutationen, die bisher in vitro selektioniert wurden, sind L100I, E138K, Y188H, G190E, M230L, M230L und V179I (Brillant 2004, Vingerhoets 2005). Hochgradige Resistenzen wurden bei den Kombinationen V179F + Y181C (Fold-change 187), V179F+Y181I (Fold-change 123), oder V179F+Y181C+F227C (Fold-change 888) beobachtet worden (INTELENCE™ (etravirine) Full Prescribing Information, January 2008).

In einer plazebokontrollierten Studie war das virologische Ansprechen auf Etravirin – adjustiert auf weitere NNRTI-Mutationen und die Verwendung von T-20 – mit oder ohne K103N vergleichbar. Die Mutation Y181C dagegen war mit verminderterem Ansprechen assoziiert (Vingerhoets 2006).

Bei Patienten mit dokumentierter NNRTI-Resistenz und mindestens drei primären PI-Mutationen nahm das virologische Ansprechen auf Etravirine mit der Anzahl der NNRTI-Mutationen ab. Bei Patienten ohne NNRTI-Mutation zur Baseline lag die mittlere Viruslastreduktion nach 48 Wochen bei 1,67 Logstufen. Bei einer, zwei oder mindestens 3 Mutationen sank die Viruslast nur noch um 1,38, 0,90 bzw. 0,54 Logstufen (Cohen 2006).

In den DUET-Studien wurden 13 Resistenz-assoziierte Mutationen identifiziert - V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V und G190A/S. Dabei waren vor allem Y181I/V (13- bzw. 17-fache IC₅₀-Erhöhung), 179D/F und G190S mit vermindertem Ansprechen assoziiert. In Gegenwart von 0-2 Mutationen war das virologische Ansprechen nicht beeinträchtigt, bei drei und mehr jedoch erheblich reduziert (Mills 2007, Katlama 2007, Vingerhoets 2007). Am häufigsten mit virologischem Versagen assoziiert waren die Mutationen V179F, V179I, Y181C, und Y181I, die sich meist vor dem Hintergrund anderer Mutationen entwickelten. Die in klinischen Studien am häufigsten neu auftretenden Mutationen waren L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C und H221Y. Bei weniger als 10 % der virologischen Versager traten unter Etravirine die Mutationen K101E, K103N, V106I/M, V108I, Y188L, V189I, G190S/C und R356K auf. Das Auftreten neuer NNRTI-Mutationen war im Median mit einer 40-fach erniedrigten Empfindlichkeit im Vergleich zum Wildtyp assoziiert und mit einer im Median 6-fachen erniedrigten Empfindlichkeit im Vergleich zur Ausgangssituation vor Beginn der Therapie (INTELENCE™ (etravirine) Full Prescribing Information, January 2008).

TMC-278 (Ralpivirin) hat ein vergleichbar günstiges Resistenzverhalten wie Etravirin mit Wirksamkeit bei NNRTI-Mutationen wie L100I, K103N, V106A, G190S/A oder NNRTI-Doppelmutationen. *In vitro* wurden in Gegenwart von 40 nM Ralpivirin über einen Zeitraum von 30 Tagen keine resistenten Varianten selektiert. Unter Verwendung von 10 nM wurden innerhalb von 8 Tagen bis zu acht Mutationen selektiert, darunter L100L/I, V106V/I, Y181Y/C und M230M/I; die IC₅₀-Erhöhung lag in diesem Fall bei 4.

Von 22 durch gerichtete Mutagenese erzeugte Virusmutanten wies die Doppelmutante L100I+K103N die geringste Sensitivität auf, die IC₅₀-Erhöhung lag bei 5,4 (im Gegensatz zu >10.000 für NVP und EFV). Der klinische Cut-off für die IC₅₀-Erhöhung wurde noch nicht beschrieben – doch spricht einiges für eine hohe genetische Barriere der Substanz: Für Wildtyp-Virus liegt die mediane IC₅₀ bei 0,5 nM

(0,18 ng/ml). In Gegenwart von 50 % humanem Serum erhöht sich die IC_{50} um den Faktor 9. Im Vergleich dazu wird *in vivo* bei der oralen Verabreichung von täglich 50 mg TMC-278 über einen Zeitraum von 14 Tagen eine mittlere Maximalkonzentration (C_{max}) von 674 nM (247 ng/ml) erreicht (De Béthune 2005, Goebel 2005). Die bei oraler Gabe möglichen und verträglichen Wirkspiegel liegen also um ein Vielfaches über der notwendigen Hemmkonzentration.

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 die primären Mutationen relativ spezifisch für die einzelnen Substanzen. 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. In Therapiestudien zur Primärtherapie mit geboostertem Lopinavir, Fosamprenavir oder Saquinavir plus je zwei NRTIs sind bei virologischem Versagen bisher keine primären PI-Mutationen aufgetreten. Primäre Resistenzentwicklungen unter geboosterten PIs – selbst unter PI-Monotherapie – sind bislang Einzelfälle (Conradie 2004, Friend 2004, Lanier 2003, Coakley 2005b).

Nelfinavir: Resistenzprofile mit der primären Mutation D30N sowie weiteren sekundären Mutationen bewirken nur eine geringe Kreuzresistenz zu anderen PIs (Larder 1999). Ein Therapieversagen unter Nelfinavir kann aber auch mit dem Auftreten von L90M einhergehen (Craig 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. Ein Grund für diese unterschiedlichen Resistenzpfade liegt im Vorkommen der natürlichen Polymorphismen: Während der Polymorphismus M36I nur bei ca. 30 % der B-Subtypen vorkommt, kommt er bei 70 bis 100 % der non-B-Subtypen vor. Bei den Subtypen C bzw. G werden die Resistenzpfade insbesondere durch Mutationsmuster wie 82I/V + 63P + 36I/V bzw. 82I + 63P + 36I + 20I vorgegeben, beim Subtyp F durch 88S sowie 82A + 54V (Gonzales 2004, Grossman 2004b, Sugiura 2002, Snoeck 2006).

Verglichen mit dem Wildtyp ist die replikative Fitness von Viren mit D30N deutlich und bei L90M mäßig reduziert. Dieser Fitnessverlust wird bei L90M durch den häufig vorkommenden Polymorphismus L63P voll kompensiert, bei D30N dagegen nur in geringem Maße (Martinez 1999).

Ungeboostertes **Saquinavir** selektiert G48V, eine Mutation, die die Empfindlichkeit um das 10-fache reduziert. Zusammen mit L90M kann ein hochgradiger Sensitivitätsverlust gegenüber Saquinavir entstehen (Jacobson 1995). Dennoch sind in der Regel mindestens 4 Mutationen aus L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77A, V82A, I84V und L90M nötig, um die Wirkung von Ritonavir-geboostertem Saquinavir zu reduzieren (Valer 2002).

Marcelin und Kollegen (2005) re-evaluierten die genotypische Interpretation der Saquinavir-Resistenz in einer retrospektiven Analyse der Therapieoutcomes unter geboostertem Saquinavir bei 138 PI-erfahrenen Patienten. L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73ST, 82A/F/S/T, I84V und L90M waren die am stärksten mit virologischem Versagen assoziierten Mutationen. Bei 3-4 Mutationen war das Therapieansprechen vermindert (Marcelin 2005).

Ungeboostertes **Indinavir** oder **Ritonavir** selektierten in erster Linie V82A/(T/F/S) als primäre Mutation, die in Kombination mit anderen Mutationen zu einer PI-Kreuzresistenz führte (Shafer 2003). Häufig unter Indinavir aufgetretene Virusmutanten mit M46I, L63P, V82T, I84V oder L10R, M46I, L63P, V82T, I84V sind genauso fit wie der Wildtyp.

Fosamprenavir: Unter versagender Therapie wurden insbesondere folgende, primäre Resistenzmutationen selektiert: I54L/M, I50V oder V32I plus I47V – jeweils häufig zusammen mit der Mutation M46I. Entsprechende Virusisolate zeigten in einer kleinen Untersuchung uneingeschränkte Suszeptibilität gegen Saquinavir und Lopinavir (Chapman 2004, Ross 2003). Marcelin und Kollegen entwickelten im Rahmen einer kleinen Studie mit 49 PI-vorbehandelten Patienten, die auf geboostertes Amprenavir umgestellt wurden, einen Resistenz-Algorithmus, der auch Resistenzmutationen an Positionen 35, 41, 63 und 82 einbezog (Marcelin 2003, siehe Tabelle 6).

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 betrug der Viruslastabfall zu Woche 12 2,4 Logstufen im Vergleich zu nur -0,1 log bei 4 oder mehr Mutationen. Eine Viruslast unter 400 Kopien/ml hatten mindestens 80 % der Patienten mit maximal 3 Mutationen, verglichen mit 35–45 % der Patienten mit 4-7 Mutationen und nur 10 % der Patienten mit mindestens 8 Mutationen (Pellegrin 2005).

In einer Untersuchung an 63 Patienten waren die Mutationen L10F/I/V, L33F, M46I/L, I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G und L90M mit vermindertem virologischem Ansprechen auf Fosamprenavir/r assoziiert. Die relevantesten Mutationen waren I54L/M/V/A/T/S, V82A/F/C/G und L90M: Bei zwei Mutationen war das Ansprechen reduziert, bei drei Mutationen lag eine Resistenz vor. N88S/D war mit erhöhtem Ansprechen assoziiert (Masquelier 2006).

Lopinavir: Das Ansprechen korreliert bei PI-vorbehandelten Patienten 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 IC₅₀ im Median um den Faktor 2,7 erhöht, bei 6–7 Mutationen um den Faktor 13,5 und bei mindestens 8 Mutationen um den Faktor 44 (Kempf 2001).

In Studien zu Lopinavir/r in der Primärtherapie traten bislang keine spezifischen PI-Mutationen auf. Mittlerweile wurden jedoch zwei Fälle einer primären Lopinavir-Resistenz beobachtet. Im ersten Fall war das virologische Versagen mit dem vorübergehenden Auftreten der Mutation V82A verbunden, gefolgt von den Mutationen V32I, M46M/I und I47A (Friend 2004). Die Empfindlichkeit gegenüber anderen PIs, insbesondere Saquinavir, blieb weitgehend erhalten (Parkin 2004). Im zweiten Fall kamen zu den präexistierenden Polymorphismen M36I, L63P und I93L die Mutationen I54V, V82A, gefolgt von L33F, hinzu (Conradie 2004).

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 kann von einer IC₅₀- Erhöhung um den Faktor 10 und damit von einer Resistenz gegenüber Lopinavir ausgegangen werden. Insbesondere Mutationen an den Positionen 50, 54 und 82 scheinen einen Einfluss auf die phänotypische Resistenzlage zu haben (Parkin 2003, Jimenez 2005).

Die In-vivo-Selektion von Lopinavir-Resistenz konnte durch die Follow-up-Analyse der Isolate von 54 PI-vorbehandelten Patienten mit versagender Lopinavir-Therapie beschrieben werden. Häufig traten die Mutationen an den Positionen 82, 54 und 46 auf. Seltener wurden Mutationen wie L33F, I50V oder V32I zusammen mit I47V/I selektiert. Neue Mutationen an den Positionen 84, 90 und 71 wurden nicht beobachtet (Mo 2005).

I47A, eine Mutation, die erst nach der Verfügbarkeit 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 eine Therapie mit Lopinavir selektiert wird und seltener auch unter Amprenavir entstehen kann, ist mit einer Resistenz gegen Lopinavir, Amprenavir und Darunavir assoziiert, kann aber zu einer Resensitivierung gegenüber Atazanavir, Saquinavir oder Tipranavir führen (Müller 2004, De Meyer 2006b).

Atazanavir hat auch zumindest partiell ein eigenes Resistenzprofil. Bei therapie-naiven Patienten unter versagender Atazanavir-Therapie entsteht primär meist die Mutation I50L – 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, Yanchunas 2005). Bei PI-vorbehandelten Patienten entstand I50L jedoch nur in einem Drittel der Fälle (Colonna 2004).

Bei bestehenden PI-Mutationen muss mit einer partiellen Kreuzresistenz gegenüber Atazanavir gerechnet werden (Schnell 2003). Die Akkumulation von PI-Mutationen wie z. B. 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. Im Expanded Access-Program mit ungeboostertem Atazanavir korrelierte die Anzahl dieser PI-Mutationen mit der Viruslast-senkung. Bei ungeboostertem Atazanavir liegt die Resistenz-Schwelle bei mindestens 3-4, bei Ritonavir-geboostertem Atazanavir bei mindestens 6 Mutationen (Colonna 2004, Gianotti 2005). 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).

Ein weiterer Atazanavir-Resistenzscore enthält die Mutationen 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85V und 90M. In einer Untersuchung an 63 Patienten nahm die Aktivität von geboostertem Atazanavir deutlich ab, falls drei oder mehr dieser Mutationen vorhanden waren (Vora 2006).

Zweitgenerations-PIs

Tipranavir zeigt eine gute Wirksamkeit 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).

Erste Resistenzanalysen zeigten, dass bei mindestens drei so genannten PRAMs (protease inhibitor-resistance associated mutations, früher auch UPAMs genannt = universal PI-associated mutations) mit einer verminderten Sensitivität gerechnet werden muss. Zu den PRAMs zählen L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V und L90M. Bei Patienten mit mindestens 3 PRAMs sank die Viruslast unter geboostertem Tipranavir plus optimiertem Background nach 2 Wochen dennoch um 1,2 Logstufen, verglichen mit nur 0,2-0,4 Logstufen unter Regimen mit Amprenavir, Saquinavir oder Lopinavir (Cooper 2003, Johnson 2007b, Mayers 2004).

In einer gepoolten Auswertung der Phase II-Studien mit PI-vorbehandelten Patienten wurden Proteasemutationen identifiziert, die mit dem Ansprechen auf Tipranavir in Verbindung standen. Dabei waren V82T, V82F und V82L, nicht jedoch L90M und V82A mit einer Tipranavir-Resistenz assoziiert. Zum anderen waren die Mutationen D30N, I50V und N88D mit einer erhöhten Tipranavir-Suszeptibilität assoziiert (Kohlbrenner 2004). Es folgte eine Validierung anhand der Phase III-Studien. Daraus wurde der „ungewichtete“ Tipranavir-Mutationscore entwickelt, der 21 Proteasemutationen an 16 Positionen einbezieht (I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V). Dabei wird jeder Mutation das gleiche Gewicht zugeordnet; die Summe der Mutationen ergibt den Score. Bei 4 bis 7 Mutationen ist das Ansprechraten moderat, bei 8 und mehr Mutationen liegt eine Resistenz vor. Regressionsanalysen ergaben, dass pro Score-Erhöhung um 1 das Ansprechen um 0,16 Logstufen abnimmt. (Baxter 2006).

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). Ähnliche Resistenzmutationen wurden auch bei Tipranavir-vorbehandelten Patienten gefunden (L10F, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V) (Croom 2005).

Eine Weiterentwicklung des ungewichteten Tipranavir-Scores ist der „gewichtete“, aus den RESIST-Studien generierte Tipranavir-Score (Scherer 2007). Einbezogen in die Modellrechnungen wurden Mutationen des ungewichteten Tipranavir-Scores plus fünf Mutationen (24I, 30N, 50L/V, 54L, 76V), denen man eine erhöhte Tipranavir-Suszeptibilität zuordnete. Im diesem gewichteten Score verblieben nur jene Mutationen, die in den Modellen als relevant eingestuft wurden. Den Mutationen

wurden positive bzw. negative Gewichte zugeordnet, die, in drei Kategorien eingeordnet und 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. Die minoren Mutationen (I10V, M36I, N43T und M46L) haben ein geringes Gewicht von 1 oder 2. Mutationen mit erhöhter TPV-Empfindlichkeit und negativem Gewicht zwischen -7 und -2 sind L24I, I50L/V, I54L und L76V. Die Mutation 33F wie auch 13V und 69K, die häufiger bei Non-B-Subtypen vorkommen, wurden aus dem Score entfernt. Bei einem Score unter 3 ist mit voller Empfindlichkeit zu rechnen, zwischen 3 und 10 ist Tipranavir noch partiell wirksam, und erst ab einem Score von über 10 geht man von einer Resistenz aus (siehe Tabelle 6).

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 and K70E zwei Mutationen selektiert, die mit einer reduzierten Replikationsfitness einhergingen. Ein Virus mit einem über 10-fachen Suszeptibilitätsverlust gegen Darunavir zeigte zwar auch gegenüber Saquinavir den entsprechenden Suszeptibilitätsverlust, nicht aber gegen andere PIs (Atazanavir wurde nicht untersucht). Das bedeutet, dass bei primärem Versagen nicht notwendigerweise von einer kompletten Kreuzresistenz gegen bisherige PIs ausgegangen werden muss (De Meyer 2003+2005).

Elf Mutationen an 10 Positionen wurden mit einer verminderten Ansprechrate auf geboostertes Darunavir assoziiert: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V/L, I54L/M, T74P, L76V, I84V und L89V. Bei drei oder mehr dieser Mutationen war die Ansprechrate reduziert. Die einzelnen Mutationen scheinen jedoch die Darunavir-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 der Mutationen muss allerdings noch validiert werden.

Neue Mutationen, die bei Therapieversagen unter Darunavir auftraten, sind V32I, L33F, I47V, I54L und L89V. Die mediane IC_{50} -Erhöhung von Darunavir lag in diesen Fällen bei 8,14. Ca. 50 % dieser Virusisolate waren noch sensibel auf Tipranavir. Im Median änderte sich die IC_{50} von Tipranavir um den Faktor 0,82. Umgekehrt wurde auch bei über 50 % der Isolate mit verminderter Tipranavir-Empfindlichkeit noch eine gute Empfindlichkeit auf Darunavir beobachtet (De Meyer 2006a, De Meyer 2006b, Johnson 2007b, Prezista US Product Information 2006).

Fusionsinhibitoren

Dieses Kapitel beschränkt sich auf bisher bekannte Resistenzmutationen unter 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 ein sehr seltenes Phänomen (Wiese 2005).

Ein Wirksamkeitsverlust von T-20 geht in der Regel 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, 38A/M/E**,

Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K, oder L45M/L. Der Grad an Resistenz, d. h. der Faktor, um den die Suszeptibilität abnimmt (der von unter 10 bis zu mehreren hundert reichen kann), hängt sowohl von der Position der Mutation und dem jeweiligen Aminosäureaustausch ab. Der Suszeptibilitätsverlust 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 IC₅₀-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, Monachetti 2004, Loutfy 2004).

In einer kleinen Untersuchung an 17 Patienten mit virologischem Versagen entwickelten 6 Patienten (35 %) zusätzlich 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 ≈ N42T, N43S > V38A, N42D ≈ V38A, N42T. Virale Fitness und T-20-Suszeptibilität korrelieren miteinander invers ($r=0.99$, $p<0.001$) (Lu 2004).

Neue Substanzen/ Neue Substanzklassen

CCR5-Antagonisten

Es zwei Möglichkeiten der Resistenz gegen CCR5-Antagonisten: der Rezeptor-Switch von R5- zu X4-tropen Viren oder die Entstehung von Mutationen, die das Virus in die Lage versetzen, CCR5-Moleküle auch in Gegenwart von CCR5-Antagonisten für den Eintritt in die Zelle zu nutzen.

CCR5-Antagonisten sollen nur bei Patienten mit ausschließlich CCR5-tropen Viren eingesetzt werden. Beim Nachweis von CXCR4-tropen Viren wird von einer Therapie abgeraten. Bei ca. einem Drittel der Therapieversager wurde ein Shift von CCR5- zu CXCR4-tropen Viren beschrieben (Heera 2008). Allerdings haben Untersuchungen zum Therapieversagen zeigen können, dass z.T. bereits vor Therapiebeginn minore X4-Varianten vorhanden waren, die zu Baseline nicht detektiert worden waren. In Einzelfällen wurde auch unter Kontrolltherapie ein Rezeptor-Shift beobachtet (Greaves 2006, Mori 2007, Lewis 2007). Der phänotypische Tropismustest Trofile™ von Monogram Biosciences gilt derzeit noch als Standard. Gute Übereinstimmung von mindestens 80-90 % mit den Trofile™-Ergebnissen - aber auch untereinander - zeigen jedoch auch andere phänotypische Tests (PHENOSCRIPT® ENV) oder genotypische Testverfahren unter Nutzung spezieller bioinformatischer Tools zur Tropismus-Vorhersage (siehe Tabelle 4). Insbesondere

werden Analysemethoden wie die so genannte Charge Rule, Support-Vektormaschinen (SVM) oder Decision Trees verwendet (Garrido 2007). Software zur Tropismus-Vorhersage für genotypische Testverfahren finden sich unter den folgenden Web-Adressen:

- geno2pheno coreceptor
<http://coreceptor.bioinf.mpi-sb.mpg.de/cgi-bin/coreceptor.pl>
- Wetcat
<http://genomiac2.ucsd.edu:8080/wetcat/v3.html>
- web-PSSM (verwendet so genannte Position-Specific Scoring Matrices)
(<http://ubik.microbiol.washington.edu/computing/pssm/>)

Unter versagender Therapie mit **Maraviroc** oder **Vicriviroc** wurden unterschiedliche Mutationen in der V3-Loop des HIV-1 Hüllproteins gp120 beschrieben - aber auch außerhalb. Die Resistenzmuster waren nicht einheitlich. Die Häufigkeit und klinische Relevanz der einzelnen *env*-Mutationen kann derzeit noch nicht gut genug eingeordnet werden. 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-Kurven einher. 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 2007b). Eine Kreuzresistenz zwischen Maraviroc und zum Beispiel Vicriviroc wurde zwar nach mehreren In-vitro-Passagen beschrieben, doch gibt es bisher keine klinischen Daten dazu. Eine komplette Klassenresistenz auch mit anderen in der Entwicklung befindlichen CCR5-Antagonisten wie TAK-652 scheint nicht zu existieren.

Integrase-Inhibitoren

Die genotypische Integrase-Resistenztestung wird bereits von einigen Laboren angeboten. Kommerzielle Assays von Abbott oder Siemens sind in Entwicklung. Insbesondere für Forschungszwecke werden derzeit in speziellen Laboren auch phänotypische Tests entwickelt.

Bei therapie-naiven Patienten, deren ART aus dem Integrasehemmer **Raltegravir** sowie aus Tenofovir und 3TC bestand, wurden bei Therapieversagen mittels genotypischer Tests zwei Fälle mit der Schlüsselmutation N155H nachgewiesen, in einem Fall zusammen mit weiteren Integrase-Resistenzmutationen. Bei einigen Patienten waren nur 3TC-Mutationen nachweisbar (Markowitz 2007).

Bei vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen unter Raltegravir wurden zwei Resistenzpfade beobachtet: N155H oder Q148K/R/H. Weitere Mutationen, die zusammen mit N155H beobachtet wurden, waren V151I, T97A, G163R, L74M und E92Q. Virus, das über Q148H/R/K eine Raltegravir-Resistenz entwickelte, selektierte z.B. zusätzlich noch E138K oder G140S/A. Ein anderer Weg, über den eine Raltegravir-Resistenz entstehen kann, ist die Mutation Y143H/R/C, z.B. in Kombination mit L74A/I, E92Q, T97A, I203M oder S230R (Cooper 2007, Steigbigel

2008, Hazuda 2007). Das Auftreten zusätzlicher Mutationen zu den Schlüsselmutationen N155H oder Q148K/R/H bewirkt eine Zunahme der Resistenz.

Der Weg über eine der beiden Schlüsselmutationen bewirkt auch eine Resistenz gegen Elvitegravir. Die bisher am häufigsten unter **Elvitegravir** aufgetretenen Mutationen sind E92Q, E138K, Q148R/H/K und N155H. Hochgradige Kreuzresistenz zwischen Raltegravir und Elvitegravir liegt bei der Kombination Q148H/R+G140S vor (Mc Coll 2007, DeJesus 2007).

Zusammenfassung

Primär resistente Virusvarianten werden in Regionen mit Zugang zu antiretroviralen Medikamenten bei mehr als 10 % der therapienaiven HIV-Patienten beobachtet. Resistenztests vor ART-Beginn führen zu signifikant besseren Ansprechraten. Bei Wildtyp-Viren ist die Entstehung neuer Virusmutanten die Hauptursache für virologisches Therapieversagen. Mittels Resistenzbestimmungen können die Folgetherapien optimiert werden.

Pharmako-ökonomische Modellrechnungen zeigen, dass Resistenzbestimmungen sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapienaiven Patienten kosteneffektiv sind (Sax 2005, Corzilius 2004, Weinstein 2001). Resistenztests werden bereits seit einigen Jahren von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen. In Deutschland kann die Resistenztestung seit 2004 bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit ungenügender Virussuppression als Kassenleistung abgerechnet werden. Auch vor Einleitung einer Transmissionsprophylaxe bei Schwangeren und vor Beginn einer ART bei neu infizierten Patienten, deren HIV-Infektion nicht länger als ein Jahr zurückliegt, ist die Resistenztestung erstattungsfähig.

Die phäno- oder genotypische Tropismustestung vor dem Einsatz eines CCR5-Antagonisten ist entscheidend für den effektiven Einsatz dieser neuen Substanzklasse. Sie ist jedoch derzeit noch nicht über die gesetzlichen Krankenkassen abzurechnen. Im Rahmen von Forschungsprojekten besteht in Deutschland jedoch die Möglichkeit, Tropismusbestimmungen kostenfrei durchzuführen.

Sowohl geno- als auch phänotypische Verfahren haben eine gute Intra- und Interassay-Reliabilität. Die Resistenzprofile und deren Interpretation werden zunehmend komplexer und erfordern eine ständige Aktualisierung der Algorithmen. Neue Substanzklassen wie CCR5-Antagonisten oder Integrase-Inhibitoren müssen in die Resistenzevaluation mit einbezogen werden. Die Festlegung der Schwellenwerte, die mit einer klinisch relevanten Medikamentenresistenz assoziiert sind, ist entscheidend für den effektiven Einsatz der (virtuellen) Phänotypisierung.

Abschließend sollte betont werden, dass die antiretrovirale Therapie – selbst unter Berücksichtigung gut interpretierbarer Resistenztests – 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 verschiedenen Regel-basierten Interpretationsrichtlinien (wie z.B. HIV-GRADE, den Regeln der ANRS – AC 11 Groupe Resistance (<http://www.hivfrenchresistance.org/2007/>) und der Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Johnson 2007b) sowie den im Text genannten Literaturstellen.

Tabelle 4. 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) T69SSX (Insertion)*
D4T	V75M/S/A/T T215Y/F (meist in Kombination mit weiteren TAMs) ≥ 3 TAMs Q151M (v.a. mit A62V/F77L/F116Y) T69SSX (Insertion)*
ABC	≥ (4-) 5 Mutationen aus M41L, D67N, L74V, M184V, L210W, T215Y/F K65R+L74V+115F+ M184V Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) T69SSX (Insertion)* K65R (Resistenz möglich)
3TC	M184V/I T69SSX (Insertion)* K65R (Resistenz möglich)
FTC	M184V/I T69SSX (Insertion)* K65R (Resistenz möglich)
DDI	L74V, insbesondere zusammen mit T69D/N oder weiteren TAMs Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y) T69SSX (Insertion)* K65R (partielle Resistenz), insbesondere zusammen mit T69D/N T215Y/F und ≥ 2 Mutationen aus: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E
TDF	T69SSX (Insertion)* ≥ 3 TAMs mit M41L oder L210W (Resistenz, z. T. nur partiell) (≥ 3 -) 6 Mutationen aus: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F K65R (partielle Resistenz)

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 5. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NNRTIs verursachen
Fettdruck für Mutationen, die mit einer hochgradigen Resistenz verbunden sind

NNRTIs	Resistenzmutationen
Efavirenz	L100I K101E K103N(H/S/T) V106M V108I (zusammen mit anderen NNRTI-Mutationen) Y181C(I) Y188L(C) G190S/A (C/E/Q/T/V) P225H (zusammen mit anderen NNRTI-Mutationen) M230L
Nevirapin	A98G (insbesondere für HIV-1 Subtyp C) L100I K101E K103N (H/S/T) V106A/M V108I Y181C/I Y188C/L/H G190A/S (C/E/Q/T/V) M230L
Etravirine	≥3 Mutationen aus: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S. L100I+K103N F227C

Tabelle 6. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber PIs verursachen

PIs	Relevante Resistenz-Mutationen bzw. Resistenzprofile	Weitere Mutationen bzw. Resistenzprofile, die zu einer intermediären Resistenz beitragen können
Indinavir*	M46I/L V82A/F/S/T I84A/V RTV-geboostert sind wie bei anderen PIs mehrere Mutationen für einen klinisch relevanten Sensitivitätsverlust nötig	L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I und L90M ≥ 2 PRAMs*
Saquinavir/r	≥ 3-4 Mutationen aus: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73ST, 82A/F/S/T, I84V und L90M oder ≥ 4 Mutationen aus L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A/F/S/T, I84V und L90M	≥ 2 PRAMs*
Nelfinavir	D30N I84A/V 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	I50V (v.a. mit M46I/L) V32I plus I47V I54L/M I84V	
Fosamprenavir/r	≥ 6 Mutationen aus L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V/L/M, L63P, V82A/F/T/S, I84V V32I plus I47V 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*
Lopinavir/r	≥ 8 Mutationen aus: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M L76V zusammen mit weiteren PI-Mutationen I47V	5-7 Mutationen aus: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M ≥ 2 PRAMs*

Atazanavir bzw. Atazanavir/r	I50L - häufig kombiniert mit A71V - ≥ 3-4 Mutationen für ungebooster- tes ATV bzw. ≥ 6 Mutationen für RTV- geboostertes ATV aus: L101I/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, I84V und L90M oder ≥5 Mutationen aus: L101I/F/R/V, K20I/M/R, L24I, M46I/L, I54L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V771, V82A/F/S/T, I84V und L90M	N88S ≥ 2 PRAMs*
Tipranavir/r	≥ 3 PRAMs* ≥ 8 Mutationen aus: I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V 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)	4-7 Mutationen aus: I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D und I84V 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 I50V, I54M, L76V und I84V als Hauptmutationen mit höherem Ge- wicht)	≥ 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 7. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber T-20 (Enfuvirtide) verursachen

Fusionsinhibitor	Resistenzmutationen
T-20	G36A/D/E/S/V 38A/M/E/K/V Q40H/K/P/R/T N42T/D/S N43D/K/H/S N42T+N43S N42T+N43K G36S+L44M L44M L45M/L/Q

Der Suszeptibilitätsverlust ist bei Doppelmutationen i.d.R. höher als bei singulären Mutationen.

Tabelle 8. Mutationen, die eine Resistenz gegenüber Raltegravir verursachen

Integrase-Inhibitor	Resistenzmutationen (Resistenzpfade bzw. Schlüsselmutationen)	Weitere Mutationen bzw. Resistenzprofile, die zu einer Resistenz führen können
Raltegravir	Q148H/G/K/R/E N155H Das Auftreten zusätzlicher Mutationen bewirkt eine Zunahme der Resistenz.	T66I und E92Q Y143H/R/C

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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15561844>
- Antinori A, Zaccarelli M, Cingolani A, et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 835-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12201905>
- Antoniu T, Park-Wyllie L, Tseng AL. Tenofovir: A nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2003; 23:29-43. <http://www.medscape.com/viewarticle/448280>
- 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
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894268>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16928764>
- Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. *Nucleic Acids Research* 2003; 31: 3850-3855. <http://nar.oupjournals.org/cgi/content/full/31/13/3850>
- Borotto-Esoda K, Parkin N, Miller MD. A comparison of the phenotypic susceptibility profiles of emtricitabine and lamivudine. *Antiviral Chem Chemother* 2007; 18:297-300. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18046962>
- Brillant J, Klumpp K, Swallow S, Cramack N, Heilek-Snyder G. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125. *Antiviral Ther* 2004; 9:S20.
- Brun-Vézinet F, Descamps D, Ruffault A, et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS* 2003; 17: 1795-802. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12891065>
- Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ* 2005; 331: 1368. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16299012>
- Calvez V, Costagliola D, Descamps D, et al. Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial. *Antiviral Ther* 2002; 7:211-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12487389>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16549962>
- Chaix ML, Fichou J, Deveau C, et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance over a decade (1996-2006) in France is likely explained by the increase of chronically treated patients in virological success? *Antiviral Therapy* 2007; 12:S49 (Abstract 42).
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15341507>
- Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350: 1023-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=14999114>
- 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. Abstract: <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25331.htm>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11873001>
- Cohen C, Steinhart CR, Ward DJ, et al. Efficacy and safety results at 48 weeks with the novel NNRTI, TMC125, and impact of baseline resistance on the virologic response in study TMC125-C223. Abstract TUPE0061, 16th International AIDS Conference 2006, Toronto.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15122516>
- Colonna RJ, McLaren C and 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, McLaren C and Kelleher T. Pathways to Atazanavir resistance in treatment-experienced patients on Atazanavir containing regimens. Abstract/Poster 3.1, 2nd European HIV Drug Resistance Workshop 2004, Rome, Italy.
- Colonna RJ, Friberg 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.
- Conrad F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra-) 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.

28. Corzilius M, Mühlberger N, Sroczyński 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040534>
29. Craig C, Goddard C, Whittaker L, et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
30. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005; 65: 1669-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=16060700>
31. De Béthune M, Andries K, Azijn H, et al. TMC278, a new potent NNRTI, with an increased barrier to resistance and good pharmacokinetic profile. Abstract 556, 12th CROI 2005, Boston, USA. Abstract: http://www.retroconference.org/Search_Abstract_2005/Default.aspx
32. DeJesus E, Cohen C, Elion R, et al. First report of raltegravir (RAL, MK-0518) use after virologic rebound on elvitegravir (EVT, GS 9137). Abstract TUPEB032, 4th IAS Conference 2007, Sydney, Australia.
33. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs – clinical implications. *AIDS Rev* 2002; 4: 64-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12152520>
34. 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.medicover.net/Journals_PDF/Session5.pdf
35. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16206115>
36. De Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Long-term persistence of drug resistance mutations after HIV seroconversion. Abstract PE3.5/3. 10th European AIDS Conference (EACS) 2005b, Dublin, Ireland.
37. 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
38. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15917527>
39. De Meyer S, Cao-Van K, Lathouwers E, Vangeneuden 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.
40. 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 European HIV Drug Resistance Workshop 2008, Budapest, Hungary.
41. 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.
42. 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. Epub 2003 Oct 9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14551187>
43. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16122817>
44. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993; 90:4171-4175. <http://amedeo.com/lit.php?id=8387212>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10392984>
46. 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.
47. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7477218>
48. Farthing C, Khanlou H, Yeh V, et al. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), lamivudine (3TC), and tenofovir DF (TDF) in treatment naive HIV-infected patients. LB 46, 2nd IAS Conference 2003, Paris, France.
49. Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004; 18:1965-1970.
50. 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.
51. 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>
52. Garrido C, V Roulet V, Chueca N. Evaluation of seven different bioinformatic tools to predict HIV-1 tropism in non-B subtypes and concordance with a phenotypic assay. *Antiviral Therapy* 2007; 12:S161 (Abstract 146).
53. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16035256>
54. Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in antiretroviral therapy-naive patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston, USA. Abstract: http://www.retroconference.org/Search_Abstract_2005/Default.aspx
55. Gonzalez LM, Brindeiro RM, Aguiar RS, et al. Impact of nelfinavir resistance mutations on in vitro phenotype, fitness, and replication capacity of HIV type 1 with Subtype B and C Proteases. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3552-55. <http://aac.asm.org/cgi/content/full/48/9/3552>
56. 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.
57. Greaves W, Landovitz R, Falkenheuer G. Late virologic breakthrough in treatment-naive patients on a regimen of Combivir + Virciviroc. Abstract 161LB, 13th CROI 2006, Denver, Colorado, USA. Abstract: <http://www.retroconference.org/2006/Abstracts/27925.htm>
58. Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al. Israel AIDS Multi-Center Study Group. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 2004a; 18: 909-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060438>
59. Grossman Z., Paxinos EE., Averbuch D, et al. Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the resistance to nelfinavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004b; 48:2159-2165. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155216>
60. Hanna GJ, Balaguera HU, Steger KA, et al. Drug-selected and non-clade B pol genotypes in chronically HIV-1-infected antiretroviral-naive adults: response to antiretroviral therapy. *Antiviral Ther* 2001; 6(suppl1):111-112. Abstract 144. <http://www.medscape.com/viewarticle/436299>
61. 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. *J Infect Dis* 2000; 181:912-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720512>
62. Harzic M, Pellegrier I, Deveau C, et al. Genotypic drug resistance during HIV-1 primary infection in France (1996-1999): frequency and response to treatment. *AIDS* 2002; 16: 793-796. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964538>
63. Havir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol* 1996; 70:7894-7899. <http://amedeo.com/lit.php?id=8892912>
64. 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, XVII IHDWR 2007, Barbados, West Indies.
65. Heera J, Saag M, Iye P, et al. Virological Correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naive patients. Abstract 40LB, 15th CROI, 2008; Boston, Massachusetts.

66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7831807>
67. Jayaraman G, Goedhuis N, Brooks J, et al. Trends in transmission of HIV-1 drug resistance among newly diagnosed, antiretroviral treatment naive HIV-infected individuals in Canada (1999-2003). *Reviews in Antiviral Therapy* 2006; 4: 50 (Abstract 50).
68. 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, USA. <http://64.251.206.31/2004/AbstractSearch/AbstractSearch.aspx>
69. Jimenez JL, Resino S, Martinez-Colom A, et al. Mutations at codons 54 and 82 of HIV protease predict virological response of HIV-infected children on salvage lopinavir/ritonavir therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16195257>
70. 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):S46 (Abstract 39).
71. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Bonaventura C, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: 2007. *Top HIV Med* 2007b; 15:119-125. Article: http://www.iasusa.org/resistance_mutations/mutations_figures.pdf
72. Kagan RM, Shenderovich MD, Heseltine PN, Ramnarayan K. Structural analysis of an HIV-1 protease I47A mutant resistant to the protease inhibitor lopinavir. *Protein Sci* 2005; 14: 1870-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15937277>
73. 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.
74. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
75. Kohlbrenner 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).
76. 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.
77. Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-dideohydro-2',3'-dideoxythymidine in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1428-1432. <http://amedeo.com/lit.php?id=7522429>
78. Lafeuillade A, Tardy JC. Stavudine in the face of cross-resistance between HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *AIDS Rev* 2003, 5:60-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876897>
79. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16452063>
80. Landovitz R, Faeltkenhauer G, Hoffmann C, et al. Characterization of susceptibility profiles for the CCR5 antagonist vicriviroc in treatment-naive HIV-infected subjects. XV International HIV Drug Resistance Workshop. June 13-17, 2006. Sitges, Abstract 18.
81. Lanier ER, Irbeck 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.
82. 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.
83. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989, 246:1155-1158. <http://amedeo.com/lit.php?id=2479983>
84. Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001; 6:38.
85. 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).
86. 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>
87. Loveday C, Devereux H, Hockett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999; 13: 627-628. <http://amedeo.com/lit.php?id=10203393>
88. Loufy 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 International AIDS Conference 2004; Bangkok, Thailand. http://www.iasociety.org/ejias/show.asp?abstract_id=2173981
89. Lu J, Sista P, Giguël F, Greenberg M, Kurtzkes DR. Relative replicative fitness of human immunodeficiency virus type 1 mutants resistant to enfuvirtide (T-20). *J Virol* 2004; 78: 4628-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15078945>
90. 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. Epub 2008 Jan 28.
91. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12543665>
92. Marcelin AG, Flandre P, Pavie J, et al. Clinically relevant genotype interpretation of resistance to didanosine. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1739-44. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15855490>
93. Marcelin AG et al. Mutations Associated with Response to Boosted Tipranavir in HIV-1-infected PI-experienced Patients. Abstract 612, 14th CROI 2007, Los Angeles, California. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28920.htm>
94. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15781098>
95. Markowitz M, Nguyen BY, E. 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-naive HIV-1 infected patients: 48-week results. Abstract TUAB104, 4th IAS 2007, Sydney, Australia.
96. Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. *J Virol* 1999; 73:3744-3752. <http://amedeo.com/lit.php?id=10196268>
97. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11353634>
98. Masquelier B, Kl. Assoumou2, D Descamps et al. Genotypic determinants of the virological response to fosamprenavir/ritonavir in protease inhibitors experienced patients. Abstract 91, XV International HIV Drug Resistance Workshop 2006, Sitges, Spain.
99. 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.
100. McCoil 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.
101. McCoil 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.

102. Metzner KJ, Rauch P, Walter H, et al. Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS* 2005; 19:1819-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16227789>
103. Metzner KJ, Rauch P, von Wyl V, et al. Prevalence of minority quasiespecies 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).
104. Metzner KJ, Walter H, Rauch P, et al. The K65R mutation is rarely detected as a minority quasiespecies in therapy-naive, chronically HIV-1-infected persons. *Antiviral Therapy* 2007b; 12:S52 (Abstract 45).
105. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11083661>
106. 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* 2004a; 189:837-46. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14976601>
107. Miller MD. TAMs and Tenofovir. *AIDS Reviews* 2004b; 6:22-33. http://www.aidsreviews.com/2004/rev01/art_03.html
108. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>
109. 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.
110. 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.
111. Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of HIV type 1 gp1 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>
112. 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/79/16/3329>
113. Mori J, Mosley M, Lewis M, et al. Characterization of maraviroc resistance in patients failing treatment with CCR5-tropic virus in MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2. *Abstract 10*, 16th IHRW 2007; Barbados, West Indies.
114. Monchetti A, Castagna A, Bagnarelli P. Genetic and Phenotypic Characteristics of Enfuvirtide-resistant HIV-1 Isolates Evolved in vivo after Long-term Treatment. *Abstract 660*, 11th CROI 2004, San Francisco, USA. <http://64.251.206.31/2004/AbstractSearch/AbstractSearch.aspx>
115. 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).
116. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491416>
117. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10597776>
118. 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).
119. Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 573-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16652031>
120. Pao D, Andrady U, Clarke J, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1570-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15577410>
121. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17589186>
122. Parkin NT, Chappay C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotypic correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* 2003; 17: 955-962. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513419>
123. Pellegriin 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. Epub 2007 Feb 12.
124. Pellegriin 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16856615>
125. 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.
126. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722492>
127. Recordon-Pinson P, O'Peuchant O, S Capdeport 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).
128. Riva C, Violin M, Cozzi-Lepri A, et al. Transmitted virus with substitutions at position 215 and risk of virological failure in antiretroviral-naïve patients starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002; 7:S103-S104.
129. Ross L, Parkin L, Chappay 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.
130. Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1316-23. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16206108>
131. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12819531>
132. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171:1411-1419. <http://amedeo.com/lit.php?id=7539472>
133. Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lamivudine-selected Met184Val. *J Virol* 1999; 73:8448-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10482597>
134. Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. Drug resistance and heterogeneous long-term virological responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995; 172:70-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541064>
135. Shafer R. Genotypic Testing for HIV-1 Drug Resistance (2003). <http://hivdb.stanford.edu/modules/lookUpFiles/pdf/GenotypicResistance.pdf>
136. Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, Albrecht MA, Katzenstein DA. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004; 18: 1781-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15316338>
137. Sugiura W, Matsuda Z, Yokomaku Y, et al. Interference between D30N and L90M in selection and development of protease inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:708-715. <http://amedeo.com/lit.php?id=11850252>
138. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16436728>
139. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316339>

140. 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. Abstract: <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/31932.htm>
141. 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: <http://amedeo.com/lit.php?id=11807305>
142. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1094-1098. <http://amedeo.com/lit.php?id=9145875>
143. Truong HH, Grant RM, McFarland W, et al. Routine surveillance for the detection of acute and recent HIV infections and transmission of antiretroviral resistance. *AIDS* 2006; 20:2193-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17086059>
144. 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>
145. 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.
146. Vandamme AM, Van Laethem, de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. *Drugs* 1999; 57:337-361. <http://amedeo.com/lit.php?id=10193687>
147. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16188980>
148. Vingerhoets J, Janssen K, Weikenhuysen-Gybelts 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.
149. 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).
150. Vora S, Marcelin AG, Gunthard HF, et al. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *AIDS* 2006; 20: 35-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16327317>
151. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15750116>
152. Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonna R. Atazanavir signature 150L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3816-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16127058>
153. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001; 134:440-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11255519>
154. Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Rev* 2003; 5:140-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14598563>
155. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005; 192:958-66. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16107947>
156. 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.
157. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12370521>
158. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16227782>
159. 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, Vienna, Austria.
160. 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>
161. Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving dideoxyinosine monotherapy for 1 to 2 years. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:757-762. <http://amedeo.com/lit.php?id=9087484>
162. Wirden M, Malet I, Derache A, et al. Clonal analyses of HIV quasiespecies in patients harbouring plasma genotype with K65R mutation associated with thymidine analogue mutations or L74V substitution. *AIDS* 2005; 19:630-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15802984>
163. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15728911>
164. Yanchunas J Jr, Langley DR, Tao L, et al. Molecular basis for increased susceptibility of isolates with atazanavir resistance-conferring substitution 150L to other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3825-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16127059>

11. Schwangerschaft und HIV

Therapie der Mutter und Prävention 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 wenige Prozent (Connor 1994, European Collaborative Study 2005). HIV-Infektionen post partum sind vermeidbar, sofern HIV-infizierte Mütter nicht stillen. Seit der Einführung der Transmissionsprophylaxe hat sich auch die Therapie der HIV-Infektion gewandelt. Eine Schwangerschaft gilt heute nicht mehr generell als Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie (Agangi 2005, CDC 2007 a).

Im Folgenden werden die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft zusammengefasst (DAIG 2005). Berücksichtigt werden auch britische (Coll 2002, British HIV Association 2005), amerikanische (CDC 2007 a) und europäische (EACS 2007) Leitlinien. Kontinuierlich aktualisierte Empfehlungen finden sich auch auf der US-AIDSinfo-Internetseite. <http://hiv.net/link.php?id=190> oder der European AIDS Clinical Society <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>.

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 in der Schwangerschaftswoche 13 + 0 begonnen, sonst ab Schwangerschaftswoche 32 + 0 (DAIG 2005), bzw. im zweiten Trimenon nach CDC (2007 a), spätestens ab 28+0 SSW (12 Wochen vor der Entbindung) nach Empfehlungen der EACS (2007). Über Therapieindikation und Medikamentenauswahl 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. Für symptomfreie Patientinnen gilt daher nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen dass mit der antiretroviralen Therapie

- unterhalb von 200-350 CD4-Zellen/ μ l (15-20 % relativ) oder
- bei einer Viruslast von > 50.000 - 100.000 HIV-RNA Kopien/ml (RT-PCR oder b-DNA Version 3.0)

begonnen werden sollte. Vor Therapiebeginn sollte ein Resistenztest und ggf. eine Subtypisierung durchgeführt werden. Generell ist zu beachten,

- dass AZT, sofern Resistenztest und die zu erwartende Toxizität dem nicht entgegenstehen, Bestandteil der ART sein sollte und

- dass Efavirenz wegen möglicher Teratogenität im ersten Trimenon, aber auch die Kombination DDI + D4T **vermieden** werden sollten.

Eine maximale Virussuppression (< 50 Kopien/ml) macht eine HIV-Transmission unwahrscheinlich. In diesen Fällen ist nicht gesichert, ob die bisher generell empfohlene, intrapartale intravenöse Transmissionsprophylaxe mit AZT einen Benefit hat (EACS 2007) (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

Immer mehr HIV-infizierte Frauen, bei denen eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sind antiretroviral vorbehandelt. Wenn die Schwangerschaft **nach** dem ersten Trimenon diagnostiziert wird, sollte die ART in der Regel fortgesetzt werden. Eine Therapieunterbrechung mit Anstieg der Viruslast und einer möglichen Verschlechterung des Immunstatus birgt die Gefahr einer Krankheitsprogression und letztlich einer Beeinträchtigung von Mutter und Fetus. AZT sollte spätestens ab der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) Bestandteil der Kombinationstherapie sein.

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. Allerdings sollte auf Substanzen, die embryotoxisch wirken können, in der Frühschwangerschaft verzichtet werden (siehe 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 sie Medikamente wieder toleriert wird. 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 Virussuppression im weiteren Verlauf erschwert ist (Liuzzi 2006). Eine ständig aktualisierte Zusammenfassung des Kenntnisstandes über antiretrovirale Medikamente in der Schwangerschaft findet sich im Internet unter <http://hiv.net/link.php?id=189>.

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.

Kombinationstherapie für die Zeit der Schwangerschaft

Es ist zunehmend üblich, auch bei einer Viruslast von nur 1.000-10.000 HIV-RNA Kopien/ml ab dem zweiten Trimenon (CDC 2007 a) bzw. der SSW 32 + 0 der Schwangeren eine Kombinationstherapie anzubieten. Diesem Ansatz liegt die Überlegung zugrunde, dass jede Verminderung der Viruslast auch das Transmissionsrisiko weiter zu senken vermag.

Bei einer Viruslast unter 1.000 Kopien/ml lässt sich der Vorteil einer Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung nicht mehr nachweisen (Shapiro 2004). Daher ist in den USA sowie einigen europäischen Ländern für Frauen unter früher ART und nicht nachweisbarer Viruslast, bei denen keine geburtshilflichen Komplikationen erwartet werden, eine vaginale Entbindung möglich. Diese nehmen in Europa zu, die Raten liegen inzwischen bei über 30 % (Rodrigues 2006, Boer 2007). Da Studiendaten nicht vorlagen, und die elektive Sectio als sicherer angesehen wurde (ECS 2005), wurden in Deutschland bisher nur wenig 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 sowie Laktat Spiegel zur frühzeitigen Erkennung von Laktatazidosen. Wenn mit PIs behandelt wird, sind besonders die Blutglukosespiegel engmaschig zu kontrollieren (El Beitune 2006). Resistenzen und Plasmaspiegel werden bestimmt bei Therapiebeginn und -versagen.

Besonderheiten der HIV-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 2007 a) (Tabelle 2). Wichtig ist, dass bei nachweisbarer Plasmavirämie in jedem Fall eine Resistenzprüfung veranlasst wird. Eine AZT-Resistenz wurde bei ca. 17 % der Frauen in der Schwangerschaft nachgewiesen, und bei bis zu 73 % infizierter Neugeborener (Delaugerre 2006), die dadurch wahrscheinlich eine schlechtere Prognose haben (Vignoles 2006).

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 Nukleosidanaloga wie AZT, 3TC, D4T und Abacavir kann nach bisheriger Datenlage festgestellt werden, dass die Teratogenität sicher nicht mehr als zweifach ansteigt (Antiretroviral Pregnancy Registry 2004). 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).

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 sowie Beeinträchtigungen der Hämatopoese lassen sich bei Kindern noch 24 Monate nach kombinierter NRTI-Exposition nachweisen. Noch nach acht Jahren waren die neutrophilen Granulozyten perinatal NRTI-exponierter Kinder erniedrigt (ECS 2004). Schwere Mitochondriopathien wurden unter Kombination von D4T+DDI beobachtet. Tenofovir erwies sich bei guter Plazentagängigkeit (Bonora 2007) nach kurzfristiger Gabe als unschädlich (Rodman 2006).

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, besonders in der Zeit der Dosisescalation (Boehringer 2004). Nevirapin sollte bei schwangeren Frauen mit über 250 CD4-Zellen/μl nur unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt werden (CDC 2007 a). In einer retrospektiven Studie traten bei 197 schwangeren Frauen in 5,6 % toxische Nebenwirkungen auf, die in 3,6 % zum Absetzen führten (Joao 2006).

Unter Nevirapin entwickeln sich selbst bei Ein- oder Zweimalgabe in mehr als 20 % der Fälle Resistenzmutationen (Flys 2005). Zwar können diese durch die zusätzliche Gabe von z.B. Tenofovir und FTC um mindestens 50 % reduziert werden (Chi 2007), doch wird die intrapartale Einmalgabe von Nevirapin von der CDC (2007 b) und EACS (2007) nicht empfohlen. In den Fällen, in denen die Mutter in weniger als zwei Stunden nach der Nevirapingabe 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 2007 b). Nach vereinzelt Neuralrohrdefekten, die für die FDA Anlass waren, Efavirenz der Kategorie D zuzuordnen, sind allerdings keine weiteren Fälle von Teratogenität durch diese Substanz bekannt geworden (Beckerman 2006).

Tabelle 2. HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

Bevorzugte NRTIs (plazentagängig)	AZT + 3TC AZT + DDI	AZT wird in der Plazenta metabolisiert; Risiko für Mitochondriopathie: DDI>D4T>AZT>3TC>>ABC>TDF
Alternative NRTIs (plazentagängig)	D4T + 3TC Abacavir Tenofovir FTC	gute Verträglichkeit in PACTG 332 einige Erfahrungen (HLA B 5701-Test) erste publizierte Daten beim Menschen einige Erfahrungen
NNRTIs (plazentagängig)	Nevirapin	breiter Einsatz in der perinatalen Prophylaxe; Hepatotoxizität ↑ besonders bei > 250 CD4-Zellen; Enzyminduktion, rasche Resistenzen
PIs (wenig plazentagängig)	Nelfinavir Indinavir Ritonavir Lopinavir/r Saquinavir Fosamprenavir Atazanavir Tipranavir Darunavir	früher breite Anwendung, aber ungeboostert Hyperbilirubinämie, Nephrotoxizität nur als Boosterung zunehmend Erfahrung, Plasmaspiegel wenig ↓ niedrige Plasmaspiegel, nur geboostert einige Erfahrungen einige Erfahrungen, indirekte Hyperbilirubinämie, auch bei Neugeborenen Kasuistik Kasuistik
Entry- und Fusions-Inhibitoren	T-20 Maraviroc	einige Erfahrungen keine Daten
Integrase-Inhibitor	Raltegravir	keine Daten

Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs sollten aufgrund möglicher diabetogener Wirkungen (Beitune 2005) und Hepatotoxizität vor allem in der fortgeschrittenen Schwangerschaft engmaschig (monatlich im 3. Trimenon) überwacht werden. In einer neueren Studie wurde allerdings keine erhöhte Rate eines PI-induzierter Gestationsdiabetes gefunden (Hitti 2007). Hyperlipidämien traten nach Florida (2006) vermehrt auf.

Die meisten Erfahrungen bestehen mit Nelfinavir (Timmermans 2005). Da Nelfinavir nicht geboostert wird, und die Plasmaspiegel erniedrigt sein können (Khuuon-Josses 2006), wird die Substanz inzwischen seltener eingesetzt als früher. 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). Auch Lopinavir/r-Plasmaspiegel sind besonders im dritten Trimenon erniedrigt (Mirocknick 2006, Manawi 2007). Bei Atazanavir/r wurden milde Hyperbilirubinämien bei Neugeborenen (Morris 2005b) bei geringem Placentatransfer (Ripamonti 2007) beschrieben. Auch Fosamprenavir/r wurde als effektiv und sicher beschrieben (Martorelli 2007).

Frühere Vermutungen über erhöhte Fehlbildungsraten unter PIs wurden widerlegt, zumal PIs aufgrund der Molekülgröße kaum plazentagängig sind. Eine Zunahme von Frühgeburten unter PI-haltiger ART (ECS 2004, Cotter 2006, Grosch-Wörner 2008) wurde in anderen Studien ebenfalls bisher nicht bestätigt (Morris 2005a, Tuomala 2005, Kourtis 2007). Einer weiteren Studie zufolge besteht möglicherweise ein erhöhtes Eklampsierisiko (Suy 2006).

Alfa-Fetoproteinspiegel sollen unter PI-Regimen erniedrigt sein, nicht jedoch die Serumspiegel von unkonjugiertem Östriol und humanem Choriongonadotropin (Einstein 2004).

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. Es besteht keine Plazentagängigkeit (Brennan-Benson 2006). Maraviroc ist wie T-20 der FDA-Kategorie B zugeordnet (s.u.), bisher gibt es noch keine Erfahrungen in der Schwangerschaft. Dies gilt auch für den Integrase-Inhibitor Raltegravir (FDA-Kategorie C).

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, Nevirapin, Atazanavir, Darunavir, 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.

Prävention 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. Dies scheint auch für Frauen zu gelten, die antiretroviral behandelt werden (Tabelle 3). Liegt die Viruslast unter ART unterhalb der Nachweisgrenze der derzeit verfügba-

ren Tests, ist die Wahrscheinlichkeit einer Transmission extrem niedrig. Neben hoher Viruslast erhöhen Frühgeburten und ein vorzeitiger Blasensprung das Transmissionsrisiko.

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 Gefahr einer Resistenzentwicklung zu minimieren. An der Restübertragungsrate von unter 2 % sind Virusresistenzen zu über 20 % beteiligt (Birkhead 2006).

Tabelle 3. Risikofaktoren der perinatalen HIV-Transmission

Hohe mütterliche Viruslast
Niedrige CD4-Zellzahl
Erkrankung der Mutter
Vaginale Entbindung bei Viruslast > 1.000 Kopien ohne ART
Vorzeitiger Blasensprung von > 4 Std.
Frühgeburt (< 37. Schwangerschaftswoche)
Stillen

Zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission sollte im Gespräch mit der schwangeren Frau erwähnt werden, dass intravenöser Drogengebrauch oder ungeschützter Geschlechtsverkehr mit verschiedenen Partnern mit einem erhöhten Risiko der HIV-Übertragung assoziiert sind.

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

Bei einer Viruslast von mehr als 10.000 Kopien/ml sollte ab der Schwangerschaftswoche 32 + 0 (28+0 nach EACS) bis kurz nach der Geburt eine Kombinationstherapie eingeleitet werden (Tabelle 4). Bei Risikoschwangerschaften (z. B. Mehrlinge) wird die Prophylaxe schon in der SSW 29 + 0 begonnen. Eine Monoprophylaxe mit AZT oder Zweifachkombination von AZT+3TC ist wegen der Resistenzentwicklung (Mandelbrot 2001) problematisch. Daher wird zunehmend eine Dreifachkombination als Prophylaxe eingesetzt, und zwar mit einem geboosterten PI. Nevirapin enthaltende Kombinationen werden wegen erhöhter Toxizität bei CD4-Zellzahlen über 250/μl nur unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt.

Tabelle 4. Transmissionsprophylaxe bei Standardrisiko und Viruslast > 10.000 HIV-RNA-Kopien/ml

Nach Resistenztestung ab SSW 32 + 0:

2 x 250-300 mg AZT (selten als „Mono“-Prophylaxe bei Viruslast << 10.000 Kopien/ml)
 + zweiter NRTI
 + plus PI/r

Unter der Geburt (elektive Sectio in SSW 37 + 0 bis zur SSW 37 + 6 oder vaginal bei VL < 50 Kop./ml) wird der Mutter zur Standardprophylaxe AZT intravenös infundiert*:

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 mg/kg oral alle 6 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 2007)

Prophylaxe bei antiretroviraler Vorbehandlung der Schwangeren

Schwangere, die antiretroviral vorbehandelt sind, sollten AZT ab SSW 32 (28+ 0) in die Kombination integrieren. Bei D4T-haltigen Kombinationen sollte D4T wegen des Antagonismus zu AZT ausgetauscht werden. Bei Anämien oder AZT-Resistenzen werden andere NRTI eingesetzt, z. B. 3TC, DDI, Abacavir (nach HLA B 5701-Testung) oder ggf. Tenofovir.

Vorgehen bei zusätzlichen Schwangerschaftsrisiken

Die in Tabelle 5 aufgeführten Schwangerschaftsrisiken erfordern eine intensiviertere Prophylaxe. Das Risiko der Transmission sinkt auch hier bei suffizienter HIV-Therapie. Bei Frühgeburten z.B. trat 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 Resistenzentwicklung sollte Nevirapin nur mit einer Begleittherapie gegeben werden.

Einfach (Mono)-Prophylaxe

Schwangere ab der 32. SSW, die von ihrer Immunitätslage her nicht therapiebedürftig sind, eine niedrige Viruslast (deutlich unter 10.000, nach CDC unter 1.000 Kopien/ml) und einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf haben, erhalten heute nur noch selten eine AZT-Monoprophylaxe. Nach den Leitlinien der CDC und EACS (2007) wird ab dem zweiten Trimenon, spätestens ab SSW 28 eine Drei-

fachkombination empfohlen, da diese einer Monotherapie überlegen und ein früherer einem späteren Zeitpunkt vorzuziehen ist. Eine AZT-Monotherapie wird zwar nicht empfohlen, hat aber bei einer VL < 1000 Kopien/ml in Kombination mit einer elektiven Sectio aus teratogen Aspekten weiterhin eine Berechtigung. Bei einer Kurzzeittherapie unter 2 Monaten ist die Resistenzentwicklung gering.

Behandlung unter der Geburt

Elektive Sectio bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf

Die Sectio wird vor Eintritt der Wehen zwischen der SSW 37 + 0 und 37 + 6 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 wird allerdings auch in Deutschland zunehmend auf die Sectio zugunsten einer 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 aus Prophylaxegründen sinnvoll, wenn es die Situation noch zulässt. Bei einem Blasensprung von über vier Stunden ist kein Vorteil der Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung zu erwarten. Die vaginale Geburt sollte dennoch möglichst 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 und 6). Bei nicht nachweisbarer Viruslast sind die Transmissionsrisiken geringer.

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 5. Prophylaxe bei erhöhtem Transmissionsrisiko

Erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Mehrlings-schwangerschaft	AZT-Monoprophylaxe möglich; Kombination, z.B. AZT + 3TC + PI/r ab SSW 29 + 0	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 4 x 2 mg/kg oral für 4 Wochen (ggf. nach 10 Tagen i.v. umstellen auf orale Gabe)
Vorzeitige Wehen	Kombination, z.B. AZT + 3TC + PI/r	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 4 x 2 mg/kg oral 4-6 Wochen plus Nevirapin 2 mg/kg einmalig nach 48-72 h * AZT-Dosierung bei Frühgeburt (FG) < 35. 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. SSW ab Tag 29)
Frühgeburt 33+0-36+6 SSW** Mütterliche AZT-Prophylaxe < 4 Wochen	zusätzlich zu AZT oder einer Kombination: Nevirapin*	Wie bei vorzeitigen Wehen (s.o.)

* siehe Kapitel NNRTIs, Seite 110

** bei Frühgeborenen auch Dreifach-Prophylaxe (s.u.): 3TC bei FG aber zurückhaltend
FW = Fruchtwasser; NG = Neugeborenes; p.p. = post partum

Tabelle 6. Prophylaxe bei Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt bei stark erhöhtem Risiko

Stark erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
Frühgeburt < 33+0 SSW Vorzeitiger Blasensprung > 4 h Amnioninfektionssyndrom Anstieg der Viruslast zum Ende der Schwangerschaft	Zusätzlich zu AZT oder einer Kombination: Nevirapin*	AZT (Dosierung s. o.) über 4-6 Wochen plus 3TC** 2 x 2 mg/kg über 4-6 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 Diagnose: HIV-Infektion erst post partum		Wie oben

*siehe Kapitel NNRTIs, Seite 114.

**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 wurde auf zwei (bis vier) Wochen verkürzt (Vocks-Hauck 2001).

Prophylaxe bei erhöhtem Risiko (Mehrlinge, Frühgeborene)

Bei Mehrlingen ohne weitere Risiken wird eine AZT-Prophylaxe von vier Wochen empfohlen (ohne Nevirapin). Frühgeborene erhalten zusätzlich Nevirapin, das entweder einmal vor der Geburt der Mutter und einmal dem Frühgeborenen oder zweimal postnatal gegeben wird. Erfolgte die maternale Nevirapin-Gabe weniger als eine Stunde vor der Geburt, so wird die Gabe beim Neugeborenen in die ersten 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-Prophylaxe in der für Frühgeborene vorgeschlagenen Dosierung (s.u.) für die Dauer von vier bis sechs Wochen.

Prophylaxe bei stark erhöhtem Transmissionsrisiko

Ein stark erhöhtes Risiko besteht z. B. nach vorzeitigem Blasensprung, bei Amnioninfektionssyndrom, hoher Viruslast vor der Geburt, fehlender Transmissionsprophylaxe, Schnittverletzung des Kindes unter der Sectio sowie Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt. Bei Kindern mit zusätzlichen Transmissionsrisiken wird eine Kombinationsprophylaxe von AZT+3TC sowie eine zweimalige Gabe von Nevirapin empfohlen. Die pharmakokinetischen Daten zur ART bei Neugeborenen sind allerdings äußerst begrenzt.

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 gegenüber keiner Prophylaxe nachweisen (18,4 vs. 26,6 %) (Tabelle 6). Daher kann auch ein später Beginn einer postnatalen Prophylaxe (> 3 Tage) mitunter noch sinnvoll sein.

Weitere Studien zur HIV-Prävention bei Neugeborenen

Eine Übersicht über Studien zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt Tabelle 7 (u.a. Ronkavilit 2001 u. 2002, Mirochnik 2005).

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, <http://www.APRegistry.com>.

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
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
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, Hyperbilirubinämie	PACTG 316,356, HIVNET 012
NFV Viracept®	2 x 40-60 mg/kg: (Studie) bei Kindern < 6 Wochen	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 < 6 Wochen	GI NW, besonders Diarrhoe	PACTG 1030

FG = Frühgeborene; RG = Reifgeborene; NG = Neugeborene; ED = Einzeldosen; (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trial Group; HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration; GI NW = Gastrointestinale Nebenwirkung

Hinweis: Außer für AZT bei Reifgeborenen sind die Dosierungen Studien entnommen worden. Nicht zugelassene antiretrovirale Substanzen sollten bei Neugeborenen möglichst nur in Studien eingesetzt werden

Literatur

1. 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. <http://hiv.net/link.php?id=17093352>
2. Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics* 2006; 118 : e1139-45. <http://hiv.net/link.php?id=16940166>
3. 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. <http://hiv.net/link.php?id=12891063>
4. Beitone 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. <http://hiv.net/link.php?id=16021650>

5. Beckerman K, Watts H, Covington D, et al. Assessing the Risk of central nervous system birth defects associated with ART exposure during pregnancy. Abstract 713, 13th CROI 2006, Denver.
6. Birkhead G, Kowalski E, Hackel S, Pulver W, Glaros R, Warren B. The contribution of infection acquired during pregnancy to residual mother-to-child transmission rates in New York State. XVI IAC 2006; Toronto, Canada. Abstract WePe0271.
7. Boer K, Nellen JF, Patel D, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. BJOG 2007;114:148-55.
8. Bonara S, Gonzalez de Requena D, Chiesa E et al. Transplacental passage of Tenofovir and other antiretrovirals at delivery. Abstract 738a, 14th CROI 2007, Los Angeles.
9. 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 <http://hiv.net/link.php?id=16511429>
10. British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. March 31, 2005.
11. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter Study. JAMA 2004; 292: 269-71.
12. Capparelli E, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Zidovudine pharmacokinetics in premature infants exposed to HIV. J Pediatr 2003; 142: 47-52.
13. 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. November 2, 2007 a. <http://www.aidsinfo.nih.gov>
14. 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, 2007 b. <http://www.aidsinfo.nih.gov>
15. 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.
16. Coll O, Fiore S, Florida M, et al. Pregnancy and HIV-infection: a European consensus on management. AIDS 2002; 16:Suppl 2 1-18. <http://hiv.net/link.php?id=12479261>
17. 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. <http://hiv.net/link.php?id=7935654>
18. 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.
19. Delaugerre C, Cornet D, Chaix ML, et al. Mechanisms of acquisition of ART drug-resistant virus in HIV-1-infected newborns in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS). Abstract 644, 13th CROI 2006, Denver.
20. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. Stand Juni 2005.
21. 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 <http://hiv.net/link.php?id=15467580>
22. El Beilute 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.
23. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV infected Adults in Europe. Version 2-December 2007. <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>
24. 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. <http://hiv.net/link.php?id=15577622>
25. European Collaborative Study. Mother- to- child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005; 40: 458-65.
26. Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Buhner 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17356471>
27. Florida M, Tamburini E, Ravizza M, et al. Lipide profil during pregnancy in HIV-infected women. HIV Clin Trials 2006; 7: 184-93. <http://hiv.net/link.php?id=170665030>
28. Flys T, Nissley DV, Claassen 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.
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18199167>
30. Hitti J, Anderson J, McCormsey 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
31. 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.
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17314523>
33. Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. AIDS 2003; 17: 1195-9. <http://hiv.net/link.php?id=1281952>
34. Liuzzi G, Mosti S, Lorenzini P, et al. HIV-resistance testing during pregnancy: prevalence and determinants of viral suppression at delivery. Abstract CDB0400, XVI IAC 2006; Toronto, Canada.
35. 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.
36. 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. <http://hiv.net/link.php?id=15608531>
37. Mandelbrot L, Landreau-Mascardo A, Rekeciewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001; 285: 2083-93. <http://hiv.net/link.php?id=11311097>
38. 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; 331. e143.
39. Martorelli C, Bermudez A, Theroux E, et al. Safety and efficacy of fosamprenavir in pregnancy in a clinical practice (COL 108577). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Abstract no. CDC003.
40. Mirochnick M, Capparelli. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. Clin Pharmacokinet 2004; 43:1071-87 <http://hiv.net/link.php?id=15568888>
41. 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. <http://hiv.net/link.php?id=15905735>
42. Mirochnick M, Stek A, Capparelli E, et al. Adequate Lopinavir exposure achieved with a higher dose during the third trimester of pregnancy. Abstract 710, 13th CROI 2006, Denver.

43. 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. <http://hiv.net/link.php?id=16121099>
44. Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005a ; 40: 30-3. <http://hiv.net/link.php?id=16123678>
45. Morris A, Juethner S, Theroux E. Atazanavir use in pregnancy. *TuPe5.52P01, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.*
46. 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. <http://hiv.net/link.php?id=15633610>
47. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007;21:2409-15.
48. Rodman J, Flynn P, Shapiro D et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1-infected pregnant women and their infants. Abstract 708, 13th CROI 2006, Denver.
49. 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. <http://hiv.net/link.php?id=16574463>
50. Rongkavilit C, Thaitumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nevirapin in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3585-90. <http://hiv.net/link.php?id=11709344>
51. 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.
52. Shapiro D, Tuomola R, Pollack H, et al. Mother-to-child transmission risk according to antiretrovirals, mode of delivery, and viral load in 2895 U.S. women (PACTG 367). Abstract 99, 11th CROI 2004, San Francisco.
53. 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. <http://hiv.net/link.php?id=14654326>
54. Suy A, MartinezE, Coll D, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 59-66.
55. 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.
56. 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. <http://hiv.net/link.php?id=11115957>
57. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH et al. Nevirapin and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005; 19: 795-9. <http://hiv.net/link.php?id=15867493>
58. Tuomala RE, Watts DH, Li d, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005. 1-38. <http://hiv.net/link.php?id=15764963>
59. Vignoles M, González-Ayala S, Barboni G, et al. High frequency of mutations associated to antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. Abstract 682, 13th CROI 2006, Denver.
60. 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.
61. 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. <http://hiv.net/link.php?id=9811915>
62. 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. <http://hiv.net/link.php?id=15551216>
63. Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, ban Dijken PJ, Geelen SP, Juttmann 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. <http://hiv.net/link.php?id=16791028>
64. Zorrilla CD, Van Dyke R, Bardeguet 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. Epub 2007 Apr 9.

12. Antiretrovirale Therapie bei Kindern

Tim Niehues

Charakteristika der HIV-Infektion im Kindesalter

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Die HIV-Infektion des Kindesalters unterscheidet sich von der Infektion des Erwachsenenalters hinsichtlich des Infektionsweges, der Virusdynamik, der Reife des Immunsystems und der klinischen Manifestationen. Bei der antiretroviralen Therapie ist zu berücksichtigen, dass in utero oft schon eine Exposition bestanden hat, dass die Pharmakokinetik altersabhängig ist und dass die Optimierung der Adhärenz einen kindgerechten Ansatz erfordert.

Über 95 % der Kinder werden *vertikal* durch die Mutter infiziert. *Horizontale* Übertragungswege wie Transfusionen, Geschlechtsverkehr und Drogenmissbrauch sind bei Kindern in Deutschland Ausnahmen. Allerdings ist ein Teil der nach Deutschland eingewanderten HIV-infizierten Kinder durch kontaminierte Transfusionen infiziert worden.

In 75-90 % wird HIV *peri- oder intrapartal* übertragen. Für 10-25 % der Kinder wird eine Transmission *in utero* angenommen. Die Übertragung durch Stillen ist möglich, spielt aber in den entwickelten Ländern keine Rolle, da HIV-infizierten Müttern vom Stillen abgeraten wird. Obwohl eine effektive Transmissionsprophylaxe die Infektionsrate auf unter 2 % senken kann, 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 wird ein *bimodaler* Verlauf der vertikalen Infektion beobachtet: Bei etwa 10-25 % zeigt sich eine schnelle Progression mit AIDS-definierender Symptomatik (s. unten) und/oder tödlichem Verlauf noch innerhalb des ersten Lebensjahres. Der Großteil der Kinder (75-90 %) zeigt einen wesentlich langsameren Verlauf mit einer mittleren Progressionsdauer von über 8 Jahren. Die Krankheitsprogression wird heute wesentlich durch die Effizienz der ART bestimmt.

Bei der Geburt ist die Viruslast zunächst niedrig (<10.000 Kopien/ml), steigt dann aber innerhalb der ersten 1-2 Lebensmonate bei unbehandelten Kindern deutlich an (>100.000 Kopien/ml) und nimmt schließlich bis zum Alter von 4-5 Jahren nur zögerlich ab. Diese Virusdynamik unterscheidet sich damit von der meist raschen Abnahme der Viruslast des unbehandelten Erwachsenen innerhalb weniger Monate nach der akuten Infektion (Abb. 1). Begünstigend für die höhere Viruslast sind das Wachstum des lymphatischen Systems und die Unfähigkeit des unreifen Immunsystems, eine HIV-spezifische Immunantwort zu entwickeln.

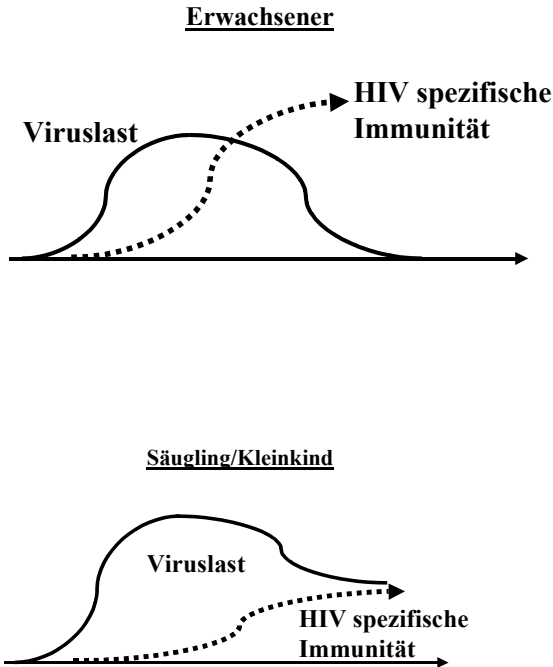


Abb.1: Unterschiede im natürlichen Verlauf der Viruslast und der anti-HIV Immunität zwischen Erwachsenen und Säuglingen/Kleinkindern.

Auch das Spektrum der klinischen Manifestationen ist im Kindesalter ein anderes. Die bei Erwachsenen typische Manifestation einer akuten HIV-Infektion mit Fieber, Halsschmerzen, Lymphadenopathie und mononukleose-ähnlichem Krankheitsbild fehlt hier. Typisch sind hingegen 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. Säuglinge und Kleinkinder präsentieren sich mit Opisthotonus, kognitiven Defekten, dem Verlust von Meilensteinen und Hyperreflexie. Im Liquor findet sich nicht immer eine hohe Viruslast. Abgesehen von ART, die auch bei zügiger Einleitung trotz Intensivierung unter Einschluss von zwei NRTIs und jeweils einem PI und NNRTI nicht immer erfolgreich ist, gibt es keine Behandlungsmöglichkeit.

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	<p>Kinder, die zwei oder mehr der folgenden Symptome haben, aber keine der in Stadium B und C aufgeführten Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie • Dermatitis • Parotitis • Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, Sinusitiden oder Otitiden
Stadium B: Mäßig schwere Symptome	<p>Kinder, die andere als die in Stadium A und C aufgeführten Symptome haben. Beispiele für Symptome des Stadiums B sind:</p> <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 persistierend, 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 Dermatome), dissemin. Varizellen • Leiomyosarkom • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)* • Nephropathie • Persistierendes Fieber > 1 Monat Dauer • Toxoplasmose im 1. Lebensmonat; Nokardiose

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 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 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.

Schließlich sind CD4-Zellzahlen bei Kindern anders zu interpretieren (Tab. 2). Normwerte bei Erwachsenen sind bei Säuglingen hoch pathologisch. Ein Säugling mit 700 CD4-Zellen/ μ l hat einen schweren Immundefekt!

Diagnose der HIV-Infektion

Diagnose bei Kindern unter 18 Monaten

Antikörper alleine beweisen keine Infektion! Aufgrund der hohen anti-HIV-IgG-Titer bei infizierten Müttern 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 gelingt es so bei 38 % der infizierten Kinder, innerhalb der ersten zwei Lebenswochen sind 93 % positiv (Dunn 1995). Daher ist die HIV-Testung per PCR erst 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 Monaten und 3-4 Monaten sinnvoll. Allerdings ist zu beachten, dass die in Europa weniger prävalenten HIV-1 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 im Nabelschnurblut ein falsch positives Ergebnis ergeben können. Das Verschwinden der

mütterlichen IgG-Antikörper (Seroreversion) sollte dokumentiert werden. Erst dann ist die kindliche HIV-Infektion endgültig ausgeschlossen. Tests mit einer erhöhten Sensitivität können HIV-Antikörper bis 28 Monate nach der Geburt nachweisen, sind aber zu vermeiden, da sie bei der Mutter und der betroffenen Familie zu einer erheblichen Verunsicherung führen können (Nastouli 2007).

In den Entwicklungsländern ist die Diagnostik eine andere, da nicht jedes asymptomatische, HIV-exponierte Kind systematisch auf HIV untersucht wird. Die WHO hat für „poor resource settings“ ein spezielles diagnostisches Vorgehen vorgeschlagen: <http://www.who.int/hiv/paediatric/infantdiagnosis.pdf>

Diagnose bei Kindern über 18 Monaten

Siehe Kapitel *Der HIV-Test*, Seite 43.

Indikation zur antiretroviralen Therapie

Eine ART bei Kindern stellt nur in Ausnahmesituationen einen Notfall dar. Es ist deshalb keine Zeitverschwendung, sich die Entscheidung für oder gegen eine ART 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 durchaus zunächst abgewartet werden.

Die Therapieindikation wird anhand virologischer, immunologischer und klinischer Kriterien gestellt. In einer Metaanalyse von 17 Studien mit 3.941 Kindern, die keine oder eine AZT-Monotherapie erhielten, waren Viruslast und CD4-Zellzahl unabhängige prognostische Marker für AIDS oder Tod (Dunn 2003).

Aktualisierte Empfehlungen von der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (PAAD) und der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) sind frei im Internet zugänglich:

- PAAD: www.kinder-aids.de/konsensus_leitlinie_hiv_paediatric.htm
- DGPI: www.dgpi.de/pdf/HIV_Therapie_MoKi2006.pdf
- US-Empfehlungen: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/

Für Entwicklungsländer gibt es WHO-Therapieleitlinien, die die eingeschränkte Verfügbarkeit und das Spektrum der Koinfektionen berücksichtigen:

- <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html>

Im Säuglingsalter ist das Risiko, an AIDS zu sterben, besonders hoch (Galli 1995). CD4-Zellzahl und Viruslast sind in dieser Altersgruppe weniger aussagekräftig. Die PAAD empfiehlt daher eine ART in den *ersten 12 Lebensmonaten* unabhängig von virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien. In einer retrospektiven Studie bei 205 HIV-infizierten Kindern zwischen 1988 und 2001 entwickelte keines der 23 Kinder, die bereits im Säuglingsalter mit ART begonnen hatten, AIDS (Berk 2005). Selbst eine frühe Mono- oder Zweifach-NRTI-Therapie (nicht mehr empfohlen!) im Alter von 2 Monaten war signifikant günstiger als ein späterer Therapiebeginn mit 3-4 Monaten.

Viruslast

Angesichts der besonderen Virusdynamik wird in den PAAD-Empfehlungen auch das Alter berücksichtigt (Tabelle 2). Die Viruslast liegt in den ersten zwei Lebensjahren um ein Vielfaches höher als bei älteren Kindern, ohne dass dies auf eine schlechtere Prognose hinweist. Es ist zu betonen, dass die Viruslastwerte lediglich Richtwerte darstellen, die nicht durch klinische Studien abgesichert sind.

Tabelle 2. ART-Indikation nach Alter, Viruslast und relativer CD4-Zellzahl (PAAD 2005)

	Klinik	Viruslast	CD4-Zellzahl (in %)
0-12 Monate*	Alle Stadien (CDC Klassifikation)	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von CD4 %
12-24 Monate	B und C	> 100.000	< 25 %
25-48 Monate	B und C	> 100.000	< 20 %
> 48 Monate	B und C	> 100.000	< 15 %

Die Empfehlungen sind ein Minimalkonsens, individuell kann ein anderes Vorgehen gerechtfertigt sein. *Pharmakokinetische Daten im Neugeborenen- und Säuglingsalter liegen vor für: DDI+D4T+Nelfinavir und AZT+3TC+Nevirapin

Immunologische und klinische Kriterien

Die Besonderheit der T-Zellentwicklung im Kindesalter erfordert eine altersabhängige Bewertung der CD4-Zellzahl (Tabelle 3). Der prädiktive Wert der Viruslast alleine ist möglicherweise weniger bedeutsam als die Kombination aus Viruslast und CD4-Zellzahl. Das AIDS-Risiko und die Mortalität korrelieren eng mit den CD4-Zellzahlen. Bei älteren Jugendlichen kann als immunologisches Kriterium die CD4-Zellzahl aus den Therapieempfehlungen für Erwachsene (siehe *Antiretrovirale Therapie*, Seite 97) herangezogen werden. In den PAAD-Empfehlungen wird bei Kindern nach dem Säuglingsalter in den Stadien N1 (keine Symptomatik) und A1 (Frühsymptome) nicht generell zur ART geraten.

Tabelle 3. 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.

Therapievoraussetzungen

Die ART von Kindern ist komplex geworden. Sie setzt eine interdisziplinäre Betreuung der Kinder und der betroffenen Familien voraus (Abb.2)

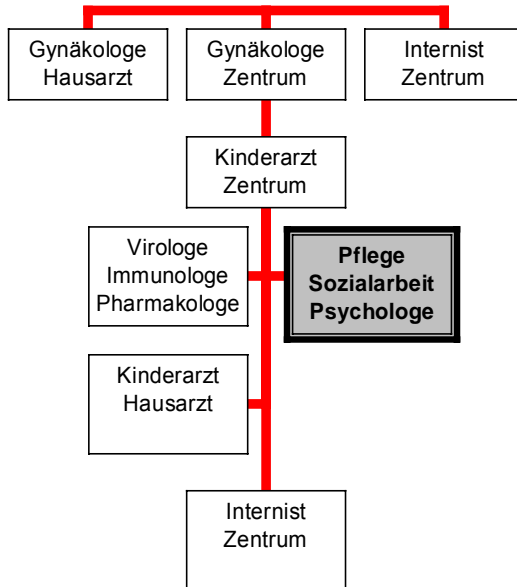


Abb. 2: Interdisziplinäre Betreuung von Kindern und Familien, die von HIV betroffen sind.

Wichtigste Voraussetzung für den Erfolg der ART ist auch bei Kindern eine ausreichende Adhärenz, die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient/Eltern definierten Therapieziele. Die Therapie sollte an die zu erwartende Adhärenz angepasst werden. In der prospektiven PACTG 377-Studie wurde die Adhärenz (= über die letzten 3 Tage vor Ambulanzbesuch keine Gabe verpasst) bei 125 Kindern über 48 Wochen gemessen. Nach dieser Definition waren nur 70 % der Kinder adhärenz (Van Dyke 2002). Eine einmal tägliche Gabe von Medikamenten könnte die Adhärenz steigern: In der PACTG Study P1021 senkte eine einmal tägliche Gabe von Emtricitabin, Didanosin und Efavirenz bei einer hohen Prozentzahl (s. unter Emtricitabin) der Kinder und Jugendlichen die Viruslast unter die Nachweisgrenze (Mk-Kinney 2007). Eine regelmäßige Motivation der Patienten und Eltern ist wichtig. Die Einnahmemodalitäten müssen detailliert abgesprochen und dem Tagesablauf der Kinder angepasst sein. Medikamentenpläne und altersgerechte Cartoons über die Wirkungsweise der Medikamente können die Adhärenz fördern. Die Adhärenz pubertierender Jugendlicher ist besonders problematisch und oft nur durch intensive Team-Betreuung gemeinsam mit Pflegepersonal, Psychologen und Sozialarbeitern sicher zu stellen. Eine mehrtägige 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).

In der Praxis ist darauf zu achten, dass die Kinder nicht aus ihrer Dosis "herauswachsen". Außerdem kann zum Beispiel bei Nevirapin die Dosierung nach Körpergewicht statt nach Körperoberfläche zu Unterdosierungen führen (Menson 2006).

Zur Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen im Kindesalter liegen kaum Daten vor. Erhebliche Unterschiede von Kind zu Kind scheinen möglich, weshalb es sinnvoll ist, in größeren Abständen die Plasmaspiegel zu bestimmen, um mangelnde Adhärenz, Einnahmefehler und Unterdosierungen frühzeitig zu erkennen.

Schließlich sind die regelmäßige körperliche Untersuchung sowie Blutuntersuchungen durch einen im Umgang mit HIV-infizierten Kindern erfahrenen Arzt Voraussetzung, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Therapie erfolgreich zu steuern. Vor Therapieentscheidungen sollten möglichst zwei unabhängig voneinander entnommene Blutproben vorliegen. Diese sollten, wenn möglich, im Abstand von mindestens 14 Tagen zu einer Infektion oder Impfung gemacht werden, 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 von HIV ist derzeit nicht möglich. Selbst bei Kindern, deren Viruslast unter ART jahrelang unter der Nachweisgrenze bleibt und bei denen keine HIV-spezifischen Antikörper mehr nachweisbar sind, werden Viren mit ultrasensitiven Assays nachgewiesen (Persaud 2004). Nutzen und Risiken der ART müssen daher genau abgewogen werden. 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.

Es gibt allerdings auch Hinweise, dass eine rasche und konsequente Therapie dauerhaft erfolgreich sein kann. In der PACTG 356-Studie wurde mit einer ART aus drei Substanzklassen (D4T, 3TC, Nevirapin, Nelfinavir) bei Fehlen schwerer Nebenwirkungen eine für Kinder beeindruckend lange und effektive Viruslastreduktion erreicht (72 % über 4 Jahre) - insbesondere dann, wenn die Therapie in den ersten drei Lebensmonaten begonnen wurde (Luzuriaga 2004).

In der südafrikanischen CHER-Studie (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy) wird randomisiert untersucht, ob es sinnvoll ist, bei Säuglingen unter 3 Monaten mit der ART direkt nach der Diagnose zu beginnen oder zu verschieben, bis Symptome auftreten oder die CD4-Zellzahl 25 % unterschreitet. Es zeigt sich eine deutlich höhere Mortalität bei verzögertem Therapiebeginn (http://www3.niaid.nih.gov/news/QA/CHER_QA.htm). Diese Daten sind von fundamentaler Bedeutung für die Versorgung von HIV-infizierten Säuglingen, da sie die in den USA und anderen europäischen Ländern vertretene Praxis, Säuglinge erst einmal nicht zu behandeln, obsolet machen würde. Allerdings sind diese Daten noch unveröffentlicht.

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sollten möglichst alle Kinder in klinischen Studien therapiert werden (z. B. PENTA=Pediatric European Network for Treat-

ment 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, sind 266 Kinder rekrutiert. Es wird die Frage beantwortet, ob eine initiale PI- oder NNRTI-Therapie (bei jeweils 2 NRTIs) effektiver ist.

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, D4T, und Abacavir (FTC und TDF noch ohne ausreichende Daten)

** Nelfinavir, Lopinavir/r, Indinavir und Fosamprenavir *** Nevirapin und Efavirenz

In der plazebokontrollierten, amerikanischen CNAA3006-Studie an vorbehandelten Kindern wurde eine höhere Effektivität einer Triple-Nuke-Therapie gegenüber einer Therapie mit zwei NRTIs gezeigt (Saez-Llorens 2001). Für unbehandelte Kinder liegen dagegen bislang keine Studien zu einer initialen Triple-Nuke-Therapie vor. Zu beachten ist, dass dieser Ansatz wie bei Erwachsenen auch bei Kindern etwas weniger effektiv sein könnte als eine PI- oder NNRTI-haltige Therapie.

Substanzklassen

Im Folgenden werden die zurzeit verwendeten Substanzklassen diskutiert und die Substanzen im Hinblick auf Indikation, Einnahmemodus und Dosis im Kindesalter vorgestellt. Bei nur in den USA zugelassenen Medikamenten ist eine spezielle Einverständniserklärung notwendig. Fast alle Medikamente können zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden und Hautausschlag führen.

NRTIs/NtRTIs

NRTIs werden seit über 15 Jahren in der Behandlung HIV-infizierter Kinder eingesetzt. 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. Aufgrund eines Antagonismus sind Kombinationen aus AZT+D4T und FTC+3TC kontraindiziert.

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 jünger als 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. Eltern sollten über diese Gefahr und das Vorgehen bei 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. Die HSR ist eindeutig mit HLA-B57 assoziiert – eine HLA-Typisierung vor Therapiebeginn ist daher notwendig, um bei HLA B57-positiven Kindern eine Alternative zu erwägen: Ohne HLA-Test kein ABC mehr! In der PENTA 15-Studie werden Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Adhärenz der einmal täglichen Gabe von ABC bei Kindern zwischen 3 und 36 Monaten untersucht.

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 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 der Lipoatrophie wird D4T nicht mehr zur Ersttherapie empfohlen.

NNRTIs

Bei NNRTIs ist zu beachten, dass es innerhalb von Wochen zur Kreuzresistenz gegenüber der gesamten Substanzklasse kommen kann. Eine einzelne Dosis von Nevirapin im Rahmen der perinatalen Transmissionsprophylaxe ist später mit einem schlechterem Therapieansprechen bei Säuglingen assoziiert (Lockman 2007). Die Saftformen der NNRTI werden von Kindern geschmacklich gegenüber den PI-Säften meist bevorzugt.

Efavirenz (EFV) gibt es als Sustiva[®] Kapseln und Suspension. Die 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.

Nevirapin (NVP) gibt es als Viramune[®] Tabletten und Saft. Es wird meist gut vertragen und 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 von Nevirapin 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. Es wird bei Kindern bereits innerhalb einer Studie eingesetzt. Etravirin ist mit den Mahlzeiten einzunehmen, eine zweimal tägliche Gabe ist notwendig. Daten zur Dosis, Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität bei Kindern fehlen noch.

Proteaseinhibitoren

PIs unterscheiden sich in ihrer Verträglichkeit und in den Nebenwirkungen. Auch bei Kindern finden sich unter PIs Hyperlipidämien (Lainka 2002). Die Prävalenz der Lipodystrophie bei Kindern ist unbekannt, Diagnosekriterien fehlen. Neben PIs spielen auch NRTIs (z. B. D4T) und NNRTIs bei der Pathogenese der Lipodystrophie eine Rolle (s. Kapitel *Das Lipodystrophie-Syndrom*, Seite 285). Eine verminderte Knochendichte kann Folge eines möglicherweise durch PIs gestörten Kno-

chenstoffwechsels sein (Mora 2004). Insulinresistenz ist eine weitere, wenn auch seltene Nebenwirkung (Bitnun 2005). Es ist zu betonen, dass die Langzeitfolgen für den wachsenden Organismus des Kindes derzeit nicht absehbar sind. Eine Exposition gegenüber PIs über den Zeitraum von über 10 Jahren zeigte in der Schweizer Kohorte keine schwerwiegenden Komplikationen (Rudin 2008).

Nelfinavir (NFV) gibt es als Viracept[®] Tabletten. Die Substanz ist für Kinder ab dem 3. Lebensjahr zugelassen und wird meist gut vertragen. 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 gut verträglich und 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. Als Nebenwirkung treten hauptsächlich Durchfälle auf, die jedoch nur selten zum Therapieabbruch führen. Um die Einnahme zu erleichtern, können 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.

Im Mai 2007 wurde Nelfinavir in Europa vorübergehend vom Markt genommen, weil es bei der Produktion zur Kontamination mit dem mutagenen bzw. potenziell krebserregenden Ethylmethansulfonat gekommen war. Viele Kinder mussten daher auf andere PIs oder die in den USA erhältlichen Nelfinavir-Tabletten umgestellt werden. Es wurde überdies ein Register eingerichtet, das alle Kinder sowie alle Frauen einschließt, die das Präparat während der Schwangerschaft eingenommen haben (<http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/nelfinavir.html>).

Lopinavir/Ritonavir ist eine Koformulierung von Lopinavir mit Ritonavir als Boosterung, die es als für Kinder ungünstig große, nicht teilbare Filmtabletten (200 mg) und als Suspension (80 mg Lopinavir/ml) gibt. Neu ist eine pädiatrische Tablette in der Dosis von 100 mg, die demnächst zugelassen werden wird. Lopinavir ist sehr effektiv, sowohl bei therapienaiven als auch bei intensiv vorbehandelten Kindern sowie bei Säuglingen unter 6 Monate (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004, Chadwick 2008). 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. Die Komedikation mit einem NNRTI erfordert eine um ca. 30 % höhere Dosierung von Kaletra[®]. Eine einmal tägliche Gabe in der geringeren Dosierung von 460/115 mg/m² in Kombination mit AZT+3TC zeigte bei Kindern eine erhebliche Variabilität in den LPV-Talspiegeln (van der Lee 2006).

Fosamprenavir ist für Kinder ab dem 3. Lebensjahr zugelassen und wird in Form von Telzir[®] Suspension (50 mg/ml) und Tabletten zu 700 mg verabreicht. Die Dosierung beträgt bei therapienaiven Kindern 2 x 30 mg/kg ohne RTV-Booster und bei vorbehandelten Kindern 2 x 18 mg/kg mit RTV-Booster (2 x 3 mg/kg). Fosamprenavir wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Gastrointestinale Störungen und Kopfschmerzen sind die häufigsten Nebenwirkungen.

Ritonavir (RTV) ist für Kinder ab 12 Monate 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-Medikament eingesetzt: Sonst beträgt die Dosierung 2 x 350-400 mg/m², maximal 2 x 600 mg. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen.

Indinavir (IDV) ist für Kinder unter 16 Jahre derzeit in Deutschland nicht zugelassen; es wird ohnehin seiner schlechten Verträglichkeit kaum noch verwendet.

Saquinavir (SQV) 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 und kann ein Medikament für eine Folgetherapie sein.

Atazanavir (ATV) gibt es als Reyataz® Kapseln. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Wegen der möglichen Einmaldosierung und geringeren Inzidenz von Dyslipidämie könnte es eine interessante Option auch bei Kindern werden. Daten aus Phase I/II Studien bei Kindern werden zurzeit ausgewertet. Atazanavir wird mit Ritonavir geboostert.

Tipranavir (TPV) gibt es als 250 mg Aptivus® Softgel-Kapseln. Es wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Die Dosierung im Kindesalter ist unbekannt. Phase I/II Studien werden bei Kindern durchgeführt. Kontraindikationen sind Hepatitiden und andere Lebererkrankungen. Bei Erwachsenen sind selten Spontanblutungen bei Hämophilen und intrakranielle Blutungen beschrieben.

Darunavir (TMC114) gibt es als Prezista® 300 und 600 mg Tabletten. Die DELPHI-Studie untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Darunavir/Ritonavir bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen. Vorläufigen Daten zufolge sank die Viruslast nach 6 Monaten bei 50 % unter 50 Kopien/ml (Bologna 2008). Die Verträglichkeit war bisher gut.

Entry- und Integraseinhibitoren

Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®) ist in den USA bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Es werden täglich 2 x 2 mg/kg subkutan injiziert. Eine Studie an 14 Kindern zeigte keine schweren Nebenwirkungen, allerdings bekamen nach 2 Jahren nur noch 6 Kinder die Therapie (Church 2004). Abgebrochen wurde wegen Spritzenaversion, unzureichender Viruslastsuppression, Thrombozytopenie oder Ödemen. Größere Erfahrungen und kontrollierte Studien zum Einsatz im Kindesalter fehlen.

Maraviroc (MVC, Celsenti® Tabletten zu 150 und 300 mg) und andere CCR5-Antagonisten werden bisher bei Kindern noch nicht eingesetzt, da Daten zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität fehlen. CCR5-Tropismus-Assays sind Voraussetzung für den Einsatz.

Raltegravir (RGV) gibt als 400 mg Isentress® Tabletten und wird bei Kindern bereits in Studien eingesetzt. Daten zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Effektivität fehlen noch.

Interaktionen

Es gibt eine große Zahl an Interaktionen, welche die Steuerung der Therapie erschweren können (siehe Kapitel *Interaktionen*, Seite 729). Ein besonderes Problem ist zum Beispiel die Behandlung von Begleitinfektionen (TBC, CMV etc.). Hier wird empfohlen, Rücksprache mit einem Zentrum zu nehmen, das Erfahrungen mit der ART im Kindesalter hat.

Beurteilung der Therapieeffektivität

Von einem guten Therapieansprechen ist auszugehen, wenn die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt wird und dort bleibt. Allerdings wird dies nur bei einem Teil der Kinder erreicht. Unter dem Selektionsdruck der Immunantwort und hochaktiver ART ist eine Resistenzentwicklung nicht überraschend. 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 Therapiekombination über viele Jahre ohne Komplikationen oder schwerwiegende Nebenwirkungen behandelt werden. Es liegen im Kindesalter keine Daten vor, wann es sinnvoll ist, die Therapie umzustellen, und eine allgemeine Definition des Therapieversagens existiert nicht. Beim Therapieversagen ist zwischen virologischem, immunologischem und klinischem Therapieversagen zu unterscheiden.

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 > 10.000 Kopien/ml oder um > 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.) wird die Frage beantwortet werden, ab welcher Viruslast es günstiger ist umzustellen: ab über 1.000 oder über 30.000 Kopien/ml. 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.

Systematische Studien zu Therapiesequenzen im Kindesalter fehlen. Die Senkung der Viruslast mit Folgetherapien hängt vor allem von der Vortherapie und der Resistenzlage ab. Je intensiver und länger vorbehandelt wurde, umso geringer ist die zu erwartende Reduktion. Zudem müssen das Alter des Kindes (nicht alle Medikamente sind für alle Altersklassen zugelassen), die Verfügbarkeit geeigneter Darreichungsformen, Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Es muss sich noch zeigen, ob Dyslipidämie und Lipodystrophie durch einen Wechsel von PI- auf NNRTI-haltige ART nachhaltig beeinflusst werden können (McComsey 2003).

Bei Erwachsenen wurde in randomisierten Studien gezeigt, dass eine Resistenztestgesteuerte Umstellung das Therapieansprechen verbessert, bei Kindern gibt es eine kleinere prospektive Studie (Englund 2004).

Meist enthält das initiale 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. Lopinavir/r-haltige Regime scheinen auch bei lange vorbehandelten Kindern eine signifikante Immunrekonstitution bewirken zu können (Resino 2005, Fraaij 2004). 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 opportunistische Infektionen selten. Gewöhnliche Infektionen sind nicht häufiger als bei immungesunden Kindern. Immunglobulinsubstitution und Prophylaxen gegen PCP oder Pilzinfektionen sind dann nicht notwendig (Nachman, 2005b). Die STIKO hat zur Impfung von HIV-infizierten Kindern Stellung genommen: www.rki.de. Einige Kinder scheinen aber auf Lebendimpfungen nicht adäquat zu reagieren, so dass trotz guter zellulärer Immunrekonstitution ein gewisser Antikörpermangel bestehen bleibt (Bekker 2006).

Wenn die ART noch nicht greift und die Immunrekonstitution noch nicht ausreicht, kann es auch heute noch zu opportunistischen Infektionen kommen (siehe *AIDS*, Seite 393). Bei Säuglingen und Kleinkindern häufigste Erstmanifestationen einer perinatalen HIV Infektion sind die PCP, die CMV-Infektion und die Tuberkulose, die im Folgenden näher dargestellt werden. Eine ausführliche Darstellung findet sich unter <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm>

Pneumocystis-Pneumonie

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 lebensrettend sein (drei Wochen 20 mg TMP/kg/Tag, in 3-4 Einzeldosen i.v. über 1 Stunde). In leichten Fällen, wenn die akute Phase der Pneumonie überstanden und die gastrointestinale Aufnahme sichergestellt ist (kein Durchfall) kann auch oral behandelt werden. Alternativ wird bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit Pentamidin 4 mg/kg einmal täglich über 60-90 min eingesetzt. Alternativen sind Atovaquon, Clindamycin/Primaquin, Trimetrexatglukoronat und Dapson/Trimethoprim. Alle Substanzen sind im Kindesalter eingesetzt worden, aber es besteht nur eine begrenzte Erfahrung.

Steroide sind auch bei Kindern mit PCP 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). Bei allen symptomatischen, HIV-infizierten Kindern über 12 Monate ohne PCP war es bis vor kurzem „State of the art“ Cotrimoxazol in prophylaktischer Dosierung zu geben. Nach einer retrospektiven Analyse von 82 Kindern mit Immunrekonstitution unter ART kann die PCP-Prophylaxe bei Erreichen der CD4-Altersnormwerte jedoch 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). Für Valganciclovir fehlen größere Studien bei Kindern. In einem Fallbericht (6-jähriges Mädchen mit CMV- und HIV-Koinfektion) wurden ca. 13 mg/kg/d (450 mg als Tabletten, alternierend alle 48 Stunden) eingesetzt (Burri 2004).

Zurzeit wird noch eine lebenslange Erhaltungstherapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir empfohlen, allerdings ist bei vollständiger Immunrekonstitution ein Absetzen wahrscheinlich möglich. Studien bei Kindern liegen nicht vor. Eine Alternative zu Ganciclovir oder Valganciclovir in der Akuttherapie ist Foscarnet (180 mg/kg/Tag intravenös, verteilt auf 3 Einzeldosen).

Tuberkulose

Zu Details siehe auch das Tuberkulose-Kapitel. Auch bei Kindern ist auf Interaktionen zwischen tuberkulostatischen und antiretroviralen Medikamenten zu achten. Bei neu HIV-diagnostizierten 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 Pyrazina-

mid 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 einer Zunahme von Lymphknotenschwellungen, pulmonalen und ZNS-Infiltraten und typischerweise neu auftretendem Fieber, ist dies als Immunrekonstitutionsyndrom zu werten, das auch bei Kindern nicht selten vorkommt. 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 sich in vielen Punkten 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 der Situation in den Entwicklungsländern, wo ein Großteil der Kinder keinen Zugang zu ART hat (Prendergast 2007). Nach Schätzungen der WHO sind allein im Jahr 2006 mehr als 380.000 Kinder an der HIV-Infektion gestorben.

Literatur

1. Aboukier 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075541>
2. Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H, et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS* 2006; 20:2321-2329. <http://amedeo.com/lit.php?id=17117018>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15865218>
4. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, et al; California Pediatric HIV Study Group. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. *JAMA* 2005; 293:2221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=15886377>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483082>
6. 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.
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740192>
8. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=15014306>
9. Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS* 2008; 22:249-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18097227>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17204960>
11. Church JA, Hughes M, Chen J, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:713-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15295220>
12. 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:F7-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8527070>
13. Dunn D; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:1605-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14630440>

14. Englund JA, Raskino C, Vavro C, et al. Mutations linked to drug resistance, HIV type 1 biological phenotype and their association with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:15-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=14743040>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134193>
16. Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children. *AIDS* 1995; 9:455-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=7639970>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16923923>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=5492356>
19. Gibb DM, Duong T, Lecelezo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15131469>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11153672>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1469352>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15962224>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12415062>
24. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=151915531>
25. 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: Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=17646352>
26. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al.; PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med* 2004; 350:2471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=15190139>
27. McComsey G, Bhumra 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12612284>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16709991>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577752>
30. Mora S, Zampronii 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=4715822>
31. Nachman SA, Stanley K, Yoge R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:492-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579244>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15818296>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15772172>
34. Nastouli E, Atkins M, Seery P, Hamadache D, Muir D, Lyall H. False-positive HIV antibody results with ultrasensitive serological assays in uninfected infants born to mothers with HIV. *AIDS* 2007; 21:1222-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=17502739>
35. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without neftinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:733-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888583>
36. Persaud D, Sibery 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14694128>
37. Prendergast A, Tudor-Williams G, Jeena P, Burchett S, Goulder P. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet* 2007; 370:68-80. Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617274>
38. 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. Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=18346519>
39. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15929702>
40. 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; Abstract.
41. 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 CNAAS006 Study Team. *Pediatrics* 2001; 107:E4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11134468>
42. Saez-Llorens X, Violiari A, Ndiwini 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: Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=18332076>
43. Saez-Llorens X, Violiari 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12634581>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16284459>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11927734>
46. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11901656>
47. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS* 2003; 17:1639-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853746>
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=4693538>
49. 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 3

AIDS

13. Opportunistische Infektionen (OI)

Christian Hoffmann

In den westlichen Industrieländern sind viele opportunistische Infektionen (OI) heute selten geworden. Die Inzidenz jener 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. 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 Untersuchung 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).

Weit mehr als die Hälfte 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 die PML oder die Kryptosporidiose immer noch unzureichend behandelbar, bei anderen werden Resistenzprobleme zunehmen. Durch ART wird nicht immer alles sofort besser, und manches wird durch die mit ART und Immunrestitution oft atypischen Verläufe sogar noch komplizierter. Dem Immunrestitutionssyndrom (IRIS) wurde deswegen ein ganzes Unterkapitel gewidmet. Zu den Prophylaxen existieren hierzulande noch immer keine Leitlinien, und die zuletzt im Dezember 2004 veröffentlichten US-Empfehlungen (Benson 2004) können schon angesichts unterschiedlicher Seroprävalenzen nicht einfach auf hiesige Verhältnisse übertragen werden. Andererseits zeichnet sich ab, dass bei ausreichender Immunrestitution nahezu jede Prophylaxe oder Erhaltungstherapie abgesetzt werden kann.

Bei vielen OI gibt es zudem immer wieder diagnostische Probleme – von großen Zentren einmal abgesehen, in denen sich auch Laborärzte und Pathologen "ehrenamtlich" mit HIV und seinen Komplikationen beschäftigen. Wer den Keim nicht kennt, sieht ihn nicht! Man kann nur empfehlen, Untersuchungsmaterial an die speziellen Referenzlabore zu schicken (dafür sind sie da: eine laufend aktualisierte Laborliste mit Ansprechpartnern usw. findet man in der Sektion Service auf der Website des Robert-Koch-Instituts: <http://www.rki.de>) und sich zusätzlich 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.

Die zweite Regel lautet: So manche OI kann oft weitgehend ausgeschlossen werden, wenn der Immunstatus bekannt sind. Die Kenntnis möglichst aktueller Werte ist daher wichtig. In Tabelle 1 sind Richtwerte für CD4-Zellen angegeben, unterhalb derer mit einzelnen Infektionen zu rechnen ist. Oberhalb der Grenzwerte sind die einzelnen OI eher die Ausnahme.

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, Miliartuberkulose
Ab < 50/μl	CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose

Die dritte Regel: Bei einer OI sollte so schnell wie möglich, wenn noch nicht geschehen, mit ART begonnen werden. Eine Immunrestitution ist der beste Schutz vor Rezidiven und vor weiteren OI. Bei OI wie der PML oder Kryptosporidien, für die keine spezifische Therapie existiert, ist die ART die einzige Hoffnung. Gerade in diesen Fällen 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, es kann reagiert werden. In ACTG A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten OI (63 % PCP) randomisiert, entweder sofort (im Median nach 12 Tagen) oder frühestens nach Beendigung der OI-Therapie (nach 45 Tagen) mit der ART zu beginnen (Zolopa 2008). Nach 48 Wochen waren in der sofort behandelten Gruppe signifikant weniger Todesfälle bzw. neue AIDS-Fälle aufgetreten. Zudem stiegen die CD4-Zellen schneller und eindrücklicher. 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.

Im Folgenden soll eine praktisch relevante Übersicht gegeben werden, bei der auf "Kolibris" verzichtet wird. Bei den Literaturangaben sind interessante Reviews und fast ausschließlich kontrollierte und möglichst randomisierte Studien angegeben.

Literatur, Übersichten zu OI

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15841069>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>
- 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, in press.
- Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the IDSA. *MMWR* 2002, 51(RR-8):1-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12081007>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12186514>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10605973>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509570>
- Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998, 351: 228-230.
- Zolopa A, Andersen J, Komarow L, et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI 2008, Boston.

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Die PCP ist noch immer eine der häufigsten OI. Diese interstitielle Pneumonie, an der in den dunklen Anfangsjahren der HIV-Epidemie ein Großteil der Patienten starb, wird durch Pneumocysten verursacht. In den letzten 20 Jahren hat das Wissen um diesen Erreger vor allem durch DNA-Analysen deutliche Fortschritte gemacht (ausführliches Review in: Thomas 2004). Wurden die Pneumocysten lange den Protozoen zugeordnet, so weiß man seit 1988, dass es sich um eine ungewöhnliche Pilzart handelt (Edman 1988). In den 90er Jahren erkannte man, dass jeder Wirt, ob Ratte, Maus, 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 wird daher nicht mehr als *P. carinii*, sondern nach dem tschechischen Parasitologen Otto Jirovec als *P. jiroveci* bezeichnet. Bei der Pneumonie wurde dementsprechend das "carinii" gestrichen, dafür darf die Abkürzung PCP bleiben (Stringer 2002).

Heutzutage erkranken meist Patienten, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen (oder wissen wollen) – kaum einer ist antiretroviral behandelt. Die PCP ist eine sehr 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 (Benfield 2001, Walzer 2008). 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 Immunrekonstitutionssyndroms auftreten (siehe unten).

Extrapulmonale Pneumocystis-Infektionen kommen sehr selten vor. Sie betreffen am ehesten die Leber, können jedoch überall lokalisiert sein (Niere, Abdomen, 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 wochenlanger, hausärztlicher Antibiotikatherapie (auch Breitbandantibiotika helfen nicht!) abrupt beatmungspflichtig. Ein Patient mit deutlicher Belastungsdyspnoe oder Ruhedyspnoe gehört sofort ins Krankenhaus.

Diagnostik

Beim klinischen Verdacht auf eine PCP 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. Das CT erlaubt außerdem eine relativ sichere Abgrenzung von anderen pulmonalen Infektionen (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 klassischer 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 ist dagegen meist normal, wenn nicht begleitende Infektionen bestehen.

Sputumproben als Nachweis (Review: Cruciani 2002) helfen meist nicht weiter, so dass fast immer eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) erforderlich ist. In dieser sind Pneumocysten auch noch mehrere Tage nach Therapiebeginn nachweisbar, man muss also nicht auf die BAL warten. Allerdings werden Pneumocysten leicht übersehen, so dass immer Material an erfahrene Labors geschickt werden sollte. Dem Labor muß der Verdacht einer PCP mitgeteilt werden. Für eine zügige BAL spricht auch, dass man so Koinfektionen (CMV, Pneumokokken) rechtzeitig diagnostiziert. Zu beachten ist, dass sich die respiratorische Insuffizienz durch die BAL verschlechtern kann. Blutbild, Transaminasen und Nierenwerte müssen während der Therapie im Auge behalten werden.

Ein neuer diagnostischer Ansatz ist die Messung von S-Adenosylmethionin, 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 sehr zuverlässig zu identifizieren (Skelly 2008). Ob er sich als Routinediagnostik durchsetzen wird, ist allerdings noch nicht abzusehen.

Therapie

Allgemeines

Bei klinischem Verdacht sollte die PCP-Therapie sofort begonnen werden. Bei leichter PCP (BGA: PO₂ > 70-80 mm Hg) kann ein 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 möglich ist, bei respiratorischer Verschlechterung und bei jeder PCP mit Ruhedyspnoe ist jedoch 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 Tech-

niken (CPAP), wenn früh eingesetzt, 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 unlängst eine randomisierte Studie Vorteile eines zügigen Beginns (Zolopa 2008, 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. 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 2 x 20-40 mg/d Prednison 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 Therapie-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 Arzneimittel-exanthem, das oft von Drug-Fever begleitet wird. Patienten werden täglich auf Hautveränderungen untersucht. 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 benutzen 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 aktuellen 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 zu diesen alternativen Therapien 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).

In den letzten Jahren haben wir sämtliche alternativen 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 CD4-Zellen < 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. Respirgard II[®], kein Pariboy[®]!) und nach Gabe eines β -Sympathomimetikums (Berotec Spray[®]) zur Erweiterung der Bronchien. 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, kann unter Dapson nicht verwertet werden (Ioannidis 1996). Atovaquon war in zwei Multicenterstudi-

en 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 von Atovaquon ist der hohe Preis (rund 1.000 Euro/Monat).

PCP-Prophylaxen können unter ART meist abgesetzt werden. Aktuell wird dafür meistens eine Immunrekonstitution von mindestens 200 CD4-Zellen/ μ l über wenigstens drei Monate empfohlen (Schneider 1999, Weverling 1999, Lopez 2001). 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 (D'Egidio 2007).

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)
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	Wellvone [®] -Suspension 2 x 5-10 ml (2 x 750 – 1500 mg)
	Clindamycin + Primaquin	Sobelin [®] 3-4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. plus Primaquin 1 Tbl à 30 mg
Prophylaxe		Ab < 200 CD4-Zellen/ μ l, 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
Alternativen	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 deutlich zugenommen, und sie korrelieren signifikant mit der Dauer der vorangegangenen Prophylaxe und ihrem Versagen (Helweg-Larsen 1999, Kazanjian 2000, Nahimana 2004, Valerio 2007).

Ob DHPS-Mutationen auch einen Effekt auf die PCP-Therapie haben, ist noch unklar (Stein 2004). In einer Studie mit 144 PCP-Patienten korrelierten DHPS-Mutationen mit einer größeren Mortalität (Helweg-Larsen 1999). Andere Studien fanden lediglich Trends (Crothers 2005, Valerio 2007).

Die Sequenzierung des Genoms hat noch andere, möglicherweise relevante Erkenntnisse zutage gefördert: 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 können (Wakefield 2003), aber auch HIV-negative Patienten unter Steroiden (Maskell 2003) und manifest an einer PCP Erkrankte. Es gibt inzwischen Berichte nosokomialer Infektionen mit Pneumocysten (Schmoldt 2008). 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 nur manifeste Pneumonien: neuerdings verdichten sich die Daten, wonach der Kolonisation durch Pneumocysten auch eine Rolle bei der Entwicklung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen zugeschrieben werden muss (Morris 2008).

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2197535>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18360286>
3. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 2001, 119:844-851. <http://amedeo.com/lit.php?id=11243967>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15841069>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7854375>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16856118>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9241108>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395851>
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. <http://amedeo.com/lit.php?id=112209270>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2197911>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15867494>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412693>
13. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS* 2007;21:1711-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=17690568>
14. Degen O, van Lunzen J, Horstkotte MA, Sobotka I, Stellbrink HJ. Pneumocystis carinii pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. *AIDS* 2002, 16:1433-4.

15. DiRienzo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11839141>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7880228>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2970013>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10589887>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10533864>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12695843>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8479489>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8546551>
24. Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. *Pneumocystis carinii* mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients. *J Infect Dis* 2000, 182:551-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915088>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11574913>
26. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against PCP after HAART in HIV infection. *NEJM* 2001, 344:159-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172138>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558954>
28. Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. *J Infect Dis* 1999, 180:1809-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558935>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12832674>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7697233>
31. Morris A, Scirba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008;5:43-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=18259974>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12478071>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18190280>
34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12594647>
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504856>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015150>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216929>
38. Schmoltd S, Schuettegger 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18216217>
39. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with HAART. *Lancet* 1999, 353: 201-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=9923876>
40. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18177224>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2197910>
42. Stein CR, Poole C, Kazanjian P, Meshnick SR. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2004, 10:1760-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504261>
43. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:891-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12194762>
44. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *NEJM* 2004, 350: 2487-98.
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9770152>
46. Valerio A, Tronconi E, Mazza F, et al. Genotyping of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Italian AIDS patients. Clinical outcome is influenced by dihydropteroate synthase and not by internal transcribed spacer genotype. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:521-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=17558331>
47. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660936>
48. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18190281>
49. Watson J. *Pneumocystis carinii*: where are we now? *J HIV Ther* 2002, 7:8-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11956498>
50. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of HAART in HIV-1 infection. *Lancet* 1999, 353:1293-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10218526>
51. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12218395>
52. Zolopa A, Andersen J, Komarow L, et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI 2008, Boston.

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 autopsisch 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 % (Hoffmann 2007). 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 akut bzw. perakut innerhalb weniger Tage. Oft stehen fokale neurologische Defizite wie Paresen, Sprachprobleme oder Sensibilitätsstörungen im Vordergrund (Porter 1992). Auch ein fieberhaftes Psychosyndrom mit Verwirrtheit als erstes Zeichen ist häufig. Nicht selten ist auch ein epileptischer Krampfanfall ohne Begleitsymptome die Erstmanifestation. Kopfschmerzen und gleichzeitig Fieber oder subfebrile Temperaturen sind verdächtig, untypisch dagegen meningitische Zeichen. Atypische Manifestationen im Rahmen eines IRIS sind beschrieben, aber im Vergleich zur PML eher selten (Ghosn 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 im-

mer 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 Gefäßerkrankungen 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 gut (Resistenzen wurden 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 Blut-hirnschranke 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 Folinsäure (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). 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 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 geschluckt?) nicht wenigstens ein bißchen verbessert oder sogar verschlechtert hat, hat wahrscheinlich keine Toxoplasmose. Hier muss die Diagnostik reevaluiert und rasch eine Hirnbiopsie organisiert werden. Eine Umstellung der Toxoplasmose-Therapie macht in diesen Fällen wenig Sinn und kostet nur Zeit.

Mit der ART sollte rasch begonnen werden. Allergene Substanzen (Abacavir ohne HLA-Typisierung, NNRTIs, evtl. Fosamprenavir) 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 Aspergillosen!). 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 sich HIV-Patienten schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von *Toxoplasma gondii*, anstecken können. Die einzige Stu-

die, die dies ernsthaft geprüft hat, 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, Seite 395). Alternativen sind Dapson plus Pyrimethamin oder Dapson hoch dosiert. Primärprophylaxen können wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter ART mindestens drei Monate über 200/ μ l liegen.

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

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 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, Ghosh 2003) zeigen, dass die CD4-Zellzahlen unter ART nicht immer die Qualität der Toxoplasma-spezifischen Immunantwort reflektieren. Letztere bleibt bei etwa 10-20 % schlecht – trotz guter, steigender CD4-Zellen (Fournier 2001, Miro 2003). Solche qualitative Tests sind allerdings bislang nicht validiert. Eine therapeutische Konsequenz haben sie daher noch nicht.

Literatur

1. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1747-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595976>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15841069>
3. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095805>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9775164>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12848725>
6. 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 Retrovirol* 1997, 15:104-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9241108>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1396726>
8. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasma encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
9. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992, 116:33-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
10. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1996, 10:1521-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8931787>
11. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasma encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18:1342-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362670>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11343206>
13. Ghosh J, Paris L, Aizenberg D, et al. Atypical toxoplasma manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003, 37:112-114. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130422>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8479488>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17298486>
16. Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasma encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. *AIDS* 1996, 10:1393-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8902069>
17. 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 toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996, 22:268-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3337134>
19. Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2000, 2:358-362. <http://amedeo.com/lit.php?id=11095878>
20. Miro JM, Lejeune M, Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasma encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th CROI 2003, Boston, USA.
21. Miro JM, Lopez JC, Podzameczer 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16758422>
22. Podzameczer D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:89-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10746493>
23. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in AIDS. *NEJM* 1992, 327:1643-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=1359410>
24. Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1461-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585796>
25. Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1996, 7:307-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8894817>
26. Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasma encephalitis relapses and PCP in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 12:325-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8354297>
27. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajamia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005, 112:1876-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=16171866>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145740>
29. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:1346-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9624473>
30. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis. *Am J Med* 1993, 95:573-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8018144>
31. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 1993, 269:76-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8416410>
32. Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. *Scand J Infect Dis* 1997, 29:499-502. <http://amedeo.com/lit.php?id=9435040>

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 sehr schlechtem Immunstatus (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, bedroht sie immer den Visus. Bei Visusstörungen liegen fast immer Läsionen vor, die auch bei adäquater Therapie nicht mehr reversibel sind. Die CMV-Retinitis bleibt damit auch heute eine gefährliche und visusbedrohende 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).

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 Ganciclovir anfangen und den Patienten in ein größeres Zentrum mit mehr Erfahrung transportieren! Auch für diese sind Informationen zum Immunstatus essentiell. 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 HIV-Patienten mit hoher HIV-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 nicht vorhanden, 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 dadurch 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.

Andere systemische Optionen spielen heute kaum noch eine Rolle, zumal Ganciclovir-Resistenzen selten sind (Martin 2007). Sollten dennoch Resistenzen vorliegen oder Valganciclovir nicht vertragen werden, ist Foscarnet i.v. eine Alternative. Die Substanz ist allerdings nephrotoxisch und kann sehr schmerzhaftes Penisulzera verursachen. Eine intensive Hydratation ist daher 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 strenger Beachtung eines genauen Infusionsschematas (siehe *Medikamenten-Teil*) bei jedem zweiten Patienten Kreatinin-Anstiege.

Eine mögliche neue Alternative ist Maribavir, das sich als CMV-Prophylaxe bei allogenen transplantierten Patienten als effektiv erwiesen hat (Winston 2008). Maribavir ist nicht myelotoxisch und hat eine Wirkung auf Ganciclovir-resistente Stämme (Drew 2006), wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art. Für HIV-Patienten gibt es bislang noch keine Daten.

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 (Vitravene[®]), 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
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, Seite 725)
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 monatlich 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/ μ l zu empfehlen. Wir haben Valganciclovir allerdings auch schon bei weniger CD4-Zellen/ μ l 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/ μ l sicher ist (Jouan 2001). Nach dem Absetzen sollten die Patienten in der ersten Zeit mindestens ein Mal 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

1. Casado JL, Arribabalaga 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10465073>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416523>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220032>
6. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol* 2006; 37:124-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16962820>
7. 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.
8. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993, 119:924-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=8215005>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16028133>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16703517>
11. Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8⁺/interferon- γ 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15073672>
12. Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, et al. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. *Clin Inf Dis* 2000, 30:231-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619774>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192865>
14. Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. *HIV Med* 2000, 1:123-4.

15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9701250>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12138345>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9593001>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10194235>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11948271>
20. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17342657>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9262538>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12085316>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10438377>
24. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999, 57:375-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10193689>
25. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs* 1999, 58:325-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=10473024>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16258865>
27. Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother* 1998, 32:248-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=9496411>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16781775>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16766032>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9534987>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9588429>
32. Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem-cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood* 2008; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18285548>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15793363>

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 insbesondere bei *Albicans*-Stämmen bislang kein großes Problem (Sanglard 2002).

Eine Candidose ist ein wichtiger Indikator einer Immunschwäche und sollte auch bei gutem Immunstatus Anlass sein, den Beginn einer ART zu erwägen. Die Soor-Ösophagitis, aber auch der banale Mundsoor treten oft im Gefolge anderer OIs auf. Gerade bei Fieber, das nicht zu den klassischen Symptomen einer Candidose gehört, sollte man deswegen sehr wachsam sein. 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. Es bestehen Geschmacksstörungen und bisweilen auch ein Brennen auf der Zunge. 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 einem Drittel der Fälle aber auch ohne Mundsoor auf. Sie macht sich oft durch Dysphagien ("trinken geht, aber 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 eine Blickdiagnose. Ein Abstrich ist meist nicht erforderlich, die Bestimmung von Antikörpern oder Antigen 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. Die weisslichen, haarigen Beläge einer OHL 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 nicht therapiebedürftig, eine wichtige Marker-Erkrankung für HIV.

Auch die Soor-Ösophagitis kann zunächst klinisch diagnostiziert werden. Dysphagie, retrosternale Schmerzen und ein oraler Soor machen die Diagnose sehr wahr-

scheinlich. 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 recht gutem Immunstatus und einer ersten Episode kann man es zunächst mit topischen Antimykotika (gurgeln, Mund spülen und anschließend schlucken!) versuchen. Meistens ist jedoch eine systemische Therapie erforderlich. Sie ist effektiver und schützt länger vor Rezidiven (Pons 1997). Fluconazol ist Mittel der Wahl, meist reicht eine einwöchige orale Therapie (Sangeorzan 1994). Wenn der Soor nach einer Woche persistiert, sollte ein Abstrich gemacht und die Fluconazol-Dosis in einem zweiten Versuch auf bis zu 800 mg erhöht 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 vielversprechende 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 (Vasquez 2006). Diese neuen Azole kommen wie auch Amphotericin B vor allem für multi-azolresistente Mykosen in Betracht.

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 Immunrestitution in der Regel auch multiresistente Stämme verschwinden (Ruhnke 2000).

Prophylaxe

Ein Überlebensvorteil konnte bislang für keine Candida-Prophylaxe gezeigt werden (McKinsey 1999, Rex 2000, Goldman 2005). In der wohl größten randomisierten Studie zu dem Thema zeigte sich allerdings sowohl eine Reduktion von Mundsoor-Episoden als auch von invasiven Candidosen durch eine Dauer-Prophylaxe (Goldman 2005). Die Hypothese, wonach durch eine Dauertherapie resistente Non-Albicans-Stämme selektiert werden (Vazquez 2001), wurde übrigens in dieser Stu-

die nicht bestätigt. Azolresistente Candidosen waren jedenfalls im Dauertherapie-Arm nicht häufiger. Aber: Jedem immunsupprimierten Patienten sollte bei jeder Vorstellung in den Mund geguckt werden!

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

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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11577374>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796357>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472817>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9528717>
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001, 61:1121-9; discussion 1130-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11465873>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452633>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16856025>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9195083>
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17568028>
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000, 30:662-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770728>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9055995>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10555103>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7942935>
- Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002, 2:73-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=11901654>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11528582>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16575739>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11588698>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10835005>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8964406>

Tuberkulose

Christiane Schieferstein, Christoph Lange

Mehr als 10 Prozent aller Tuberkuloseerkrankungen weltweit treten bei Menschen mit einer HIV-Infektion auf. Die Tuberkulose ist weltweit die bedeutendste opportunistische Erkrankung unter HIV-Infizierten (UNAIDS 2006). Etwa ein Drittel der aktuell ca. 40 Millionen HIV-infizierten Menschen sind mit *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti* oder *M. microti* – MTB) koinfiziert.

Die Zunahme der Tuberkulose in vielen Regionen ist eng mit der HIV-Epidemie verbunden (Corbett 2003). Die Prävalenz von HIV bei TB-Patienten in Afrika liegt bei ca. 40 %, die Inzidenz von Tuberkulose ist dort bei HIV-Positiven mehr als 8 Mal höher als bei HIV-Negativen (Corbett 2006). In Osteuropa und Asien haben in jüngster Zeit HIV-Infektionen und Tuberkulosefälle deutlich zugenommen (Field 2004, Surendran 2004). Besonders besorgniserregend ist, dass die HIV-Infektion die Verbreitung multiresistenter MTB-Stämme in diesen Regionen fördert (Kruuner 2001), die in Osteuropa etwa 10-mal häufiger vorkommen als in Afrika (Dye 2002, Morozova 2003). Obwohl die HIV-Prävalenz auch in Westeuropa und Nordamerika im letzten Jahrzehnt stetig angestiegen ist, hat in den Ländern, in denen antiretrovirale Therapien zur Verfügung stehen, die Inzidenz der Tuberkulose kontinuierlich abgenommen. Gerade in Hochprävalenzländern zeigen Studien, daß insbesondere durch eine frühe ART die Inzidenz der HIV-assoziierten Tuberkulose deutlich reduziert werden kann (Nahid 2006). Die gleichzeitige Behandlung von HIV-Infektion und Tuberkulose ist aufgrund von Interaktionen, Nebenwirkungen und Adhärenzproblemen aufgrund der Vielzahl an Tabletten allerdings kompliziert.

Interaktionen von HIV und MTB

Die Beziehung zwischen der HIV-Infektion und der Tuberkulose ist wechselseitig. Einerseits ist die Anzahl postprimärer Tuberkulosen und die der Reaktivierungen einer latenten Infektion mit MTB bei HIV-infizierten Personen gegenüber HIV-seronegativen Personen um den Faktor 5-10 erhöht (Havlir 1999, Badri 2001). Andererseits führt die Tuberkulose zu einem Progress der Immundefizienz bei HIV-infizierten Personen (Toossi 2003). Auch nach Therapie und Ausheilung im frühen Stadium der HIV-Infektion bleiben Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten im weiteren Verlauf gegenüber HIV-infizierten Patienten ohne Tuberkulose deutlich erhöht (Manas 2004, Whalen 2000). Während die meisten opportunistischen Infektionen einschließlich aller übrigen Mykobakteriosen meist in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion auftreten, können HIV-Infizierte unabhängig von der CD4-Zellzahl in allen Stadien an einer Tuberkulose erkranken (Ackah 1995). Mehr als 50% der pulmonalen Tuberkulose treten bei Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellzahlen/ μ l auf. Das Risiko an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken, liegt bei ca. 8% pro Jahr bei HIV-Infizierten im Vergleich zu einem Lebenszeitrisiko von 5 bis 10% bei HIV-Negativen (UNAIDS 2006).

Die Inzidenz steigt aber mit fortgeschrittenem Immundefekt (Wood 2000). In TB-Hochinzidenzländern kann sich das Risiko bereits im ersten Jahr nach HIV-

Serokonversion verdoppeln (Sonnenberg 2005). Welche Faktoren zum Ausbruch einer latenten Tuberkulose führen, ist bislang nicht geklärt.

Klinik

Bei den Reaktivierungen latenter MTB-Infektionen in frühen Stadien der HIV-Infektion handelt es sich meist um klassische pulmonale Verlaufsformen mit den Symptomen Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß.

Pulmonale TB: Typisch sind bei Patienten mit CD4-Zellen $> 200/\mu\text{l}$ infiltrative, oberlappen-betonte Herde mit Hohlrumbaubildungen analog zum Krankheitsbild bei HIV-seronegativen Patienten. Im Sputum sind häufig säurefeste Stäbchen nachweisbar. Mit fortschreitender Immundefizienz treten vermehrt atypische pulmonale Verlaufsformen ohne Kavernenbildung oder tuberkuloide Pleuritiden auf. Bronchopulmonale Symptome wie Husten und Hämoptysen sind dann seltener. Bei fortgeschrittener Immundefizienz sind die typischen Granulome in histopathologischen Untersuchungen des Gewebes nicht zu finden, da zur Granulombildung CD4-Zellen notwendig sind (Nambuya 1988). Mit zunehmender Immundefizienz treten durch hämatogene und lymphatische Verbreitung der Bakterien auch miliare (Elliott 1993) sowie rein extrapulmonale Verlaufsformen auf (Mayanja-Kizza 2001).

Extrapulmonale TB: Die extrapulmonale Tuberkulose tritt vor allem bei CD4-Zellzahlen unter $200/\mu\text{l}$ auf. Die häufigste Form der extrapulmonalen TB ist die (meist zervikal auftretende) Lymphknotentuberkulose. Die betroffenen Lymphknoten sind oft derb und kaum druckdolent. Abszesse und Fisteln sind häufig. Oft werden die Lymphknotenschwellungen von Allgemeinsymptomen begleitet. Die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis ist wegen der oft unspezifischen Prodromalsymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen häufig schwierig zu stellen. Mit meningealen Symptomen treten gleichzeitig subfebrile Temperaturen auf. Da in der Regel die basalen Hirnhäute betroffen sind, kommt es häufig zu Ausfällen der Hirnnerven, vor allem des N. oculomotorius und des N. abducens. Es können Mono-, Hemi- oder Paraparesen und epileptische Anfälle vorkommen. In Zweifelsfällen sollte rasch eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Bei fiebernden Patienten mit abdominellen Schmerzen und Aszites muss eine Peritonealtuberkulose differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Bei einer Miliartuberkulose sieht man im Röntgen-Thorax eine an Hirsekörner (*Milium effusum* = Hirse) erinnernde noduläre Zeichnungsvermehrung. 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 die Nebennieren (Morbus Addison! - Nachweis durch Synacthen[®]-Test) können beteiligt sein.

Weitere Formen der extrapulmonalen Tuberkulose sind: Perikarditis, osteoartikuläre TB, urogenitale TB oder Haut TB. Praktisch jedes Organ kann von einer Tuberkulose betroffen sein.

Diagnose

Die Stufendiagnostik unterscheidet sich bei HIV-seropositiven Patienten nicht vom üblichen Vorgehen (Lange 2004). Differentialdiagnostisch ist die TB insbesondere gegenüber nicht tuberkulösen Mykobakterien, Lymphomen, malignen Erkran-

kungen, einer Kryptokokkose und der Sarkoidose abzugrenzen. Die Diagnose wird klinisch, mikrobiologisch, immunologisch und radiologisch gestellt.

Die radiologischen Veränderungen der Tuberkulose sind oft nicht spezifisch und können sehr variieren, andere pneumologische Krankheitsbilder imitieren oder auch gänzlich fehlen. Klassische Befunde sind unscharf abgegrenzte Lungeninfiltrationen mit kavernösen Einschmelzungen vor allem in den Oberlappen, bilaterale Infiltrate, Kalzifikationen durch alte abgeheilte Läsionen, alte narbig-fibrotische Lungenveränderungen mit streifigen Indurationen und zirrhotische Kranialraffung der Hili; bei Miliartuberkulose ferner feinfleckige, disseminierte (miliare) Lungeninfiltrationen. Bei fortgeschrittenem Immundefekt kann frühzeitig ein Pleuraerguss auch ohne pulmonale Infiltrate auftreten. Wir empfehlen bei allen unsicheren Befunden ein CT-Thorax vor Beginn einer Therapie. Ein Röntgen-Thorax sollte auch bei Verdacht auf eine extrapulmonale TB angefertigt werden, da häufig gleichzeitig eine Lungen-TB besteht. Ergänzend sollte sonographisch nach intraabdominellen Abszessen, Darmwandverdickungen und Aszites gesucht werden.

Bei klinischem Verdacht auf eine Lungentuberkulose werden wenigstens drei morgendliche Sputumproben von verschiedenen Tagen untersucht. Ist es dem Patienten nicht möglich, Sputum zu produzieren, kann man mittels Inhalation hypertoner Kochsalzlösung die Sputumproduktion provozieren. Alternativ kann mit einer Magensonde am frühen Morgen Magensaft aspiriert und auf über Nacht geschluckte Mykobakterien untersucht werden. Dieser sollte vor dem Transport ins Labor in Phosphatpuffer asserviert werden. Die Proben werden mikroskopisch im Anschluss an eine Ziehl-Neelsen (ZN)-Färbung auf säurefeste Stäbchen untersucht und auf Mykobakterienkultur angelegt. Eine Abgrenzung zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien ist mikroskopisch nicht möglich. Die Spezifität der Sputummikroskopie ist allerdings gering. Bei etwa 50 % der Patienten mit kulturellem Nachweis von MTB im Sputum oder Bronchialsekret sind auch in drei an verschiedenen Tagen gewonnenen Sputumproben keine säurefesten Stäbchen nachweisbar – für den Nachweis müssen mindestens 5.000-10.000 Mykobakterien/ml vorhanden sein. Bei HIV-Patienten mit schwerem Immundefekt ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Sputumprobe vermindert.

Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung – auch ohne den kulturellen Nachweis von MTB – liegt nach dem Infektionsschutzgesetz in Deutschland eine Meldepflicht vor. Bei fehlendem mikroskopischen Erregernachweis und der Verdachtsdiagnose einer Tuberkulose ist in der Regel eine Lungenspiegelung indiziert. Bronchoskopisch gewonnenes Bronchialsekret ist zwar induziertem Sputum zur Diagnose einer Tuberkulose bei HIV-infizierten Personen nicht überlegen (Conde 2000), aber zur Differenzierung gegenüber anderen Erkrankungen bei mikroskopisch-negativen Befunden ist die Bronchoskopie i. d. R. unerlässlich (Narayanswami 2003), Außerdem kann die histologische Bewertung von transbronchialen Biopsien dazu beitragen, die Diagnose einer Tuberkulose durch den Nachweis von verkäsenden Granulomen/ Riesenzellen oder säurefester Stäbchen zu erhärten. Nach der Bronchoskopie sollte am Folgetag erneut Sputum untersucht werden, da diese Proben häufig den Nachweis säurefester Stäbchen erbringen, selbst wenn die Bronchiallavage negativ ist. 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. Der Goldstandard ist der kulturelle Nachweis von Tuberkulosebakterien in Flüssigmedien (ca. 2-4 Wochen) oder Festmedien (ca. 3-5 Wochen). Bei fehlendem mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen wird eine Probe erst nach 6-8 Wochen als kulturell negativ gewertet. Nicht-tuberkulöse Mykobakterien wachsen oft sehr viel schneller und werden in spezialisierten Laboratorien in der Regel innerhalb von 2 Wochen diagnostiziert. Eine Resistenztestung ist bei kulturellem Nachweis von MTB immer erforderlichlich.

Neben diesen Verfahren gibt es Testsysteme, mit deren Hilfe Mykobakterien-Nukleinsäure (z. B. PCR) innerhalb kurzer Zeit identifiziert werden können. Mit der MTB-PCR können in Sputumpräparaten, in denen mikroskopisch säurefeste Stäbchen beobachtet wurden, Tuberkulosebakterien mit einer Sensitivität von über 95 % nachgewiesen werden. In den mikroskopisch negativen Präparaten fällt die Sensitivität der PCR aber auf 40–77 % ab (Barnes 1997). Die PCR eignet sich vor allem zur raschen Differenzierung gegenüber nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Bei der extrapulmonalen TB wie z. B. bei der TB-Meningitis, bei der eine schnelle Diagnosesicherung notwendig ist, aber auch bei der pleuralen, abdominalen oder urogenitalen TB ist die PCR eine sinnvolle Ergänzung zu den Routinemethoden und sollte insbesondere bei der TB-Meningitis Teil der initialen Diagnostik sein. Die Biopsien sollten für die PCR nicht in Formalin, sondern in „HOPE“ (Hepes-glutamic acid buffer mediated organic solvent protection effect) fixiert werden (Olert 2001).

Da mit der Methode der Nukleinsäureamplifikation eine Reihe falsch-negativer und selten auch falsch-positive Befunde erhoben werden, ist das Ergebnis einer PCR-Untersuchung immer kritisch zu interpretieren. Ein positiver Tuberkulin-Hauttest (THT) kann einen früheren Kontakt mit MTB anzeigen. Der Tuberkulin-Hauttest ist aufgrund der hohen Rate falsch-negativer Befunde bei HIV-Patienten insbesondere bei fortgeschrittenem Immundefekt diagnostisch allerdings nur sehr eingeschränkt verwertbar (Fisk 2003).

Neuere Verfahren zur Bestätigung einer MTB-Sensibilisierung durch den Nachweis *M. tuberculosis* spezifischer T-Lymphozyten in biologischen Präparaten, sog. TIGRAs (T-cell interferon- γ release assays), sind dem Tuberkulin-Haut-Test auch bei HIV-seropositiven Personen in der Diagnose der latenten Tuberkuloseinfektion überlegen (Chapman 2002, Rangaka 2007, Jones 2007, Luetkemeyer 2007). Dazu zählen z. B. der T-SPOT™ TB-Test (ELISPOT) und der QuantiFERON-TB-Test (ELISA).

Therapie

Trotz Immundefizienz kann die unkomplizierte Tuberkulose bei den meisten HIV-Patienten mit einer Standardtherapie über 6 Monate erfolgreich behandelt werden.

Die Medikamente der ersten Wahl der Tuberkulose sind Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid und Streptomycin. Isoniazid und Rifampicin sind die potentesten Medikamente. Streptomycin kann nur intramuskulär oder intravenös verabreicht werden und wird daher nur noch bei Kontraindikationen gegen die vier anderen Medikamente, bei Resistenzen oder bei Unverträglichkeiten verwendet.

Um Resistenzen zu vermeiden, sollte eine aktive TB anfänglich immer mit einer Kombinationstherapie aus vier Substanzen behandelt werden. Standard ist die zunächst zweimonatige Vierfachkombination 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, beide Substanzen sind in fixer Kombination erhältlich. Mit den Kombinationen Rifampicin/Isoniazid (Rifinah[®]) bzw. Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid (Rifater[®]) lassen sich Tabletten sparen. Die tägliche Gabe ist wichtig - eine intermittierende Therapie führt zu einer höheren Rate von Therapieversagen (Weiner 2005, Li 2005). Die Dauer der Infektiosität der Patienten nach Einleitung einer antituberkulösen Therapie hängt vom Ausmaß der pulmonalen Herde ab. Unter der Therapie muss das Sputum regelmäßig (anfänglich in wöchentlichen Abständen) untersucht werden. Wenn mikroskopisch wiederholt keine säurefesten Stäbchen mehr nachweisbar sind, ist die Ansteckungsgefahr gering. Meistens lassen sich aber noch über einige Wochen nach der mikroskopischen Sputumnegativierung Tuberkulosebakterien aus dem Sputum anzüchten.

Bei Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum sollte der Patient in jedem Fall stationär behandelt und isoliert werden. Die Isolation sollte bis zum wiederholten (z. B. 3 x ZN-negative Sputen an verschiedenen Tagen) Nachweis ZN-negativer Sputen (oder bis zum Ausschluss einer TB durch die Kultur nicht-tuberkulöser Mykobakterien) aufrecht gehalten werden. Patienten mit multiresistenter Tuberkulose werden in unserer Klinik bis zur kulturellen Sputumnegativierung stationär behandelt. Verbindliche Richtlinien für die Dauer der Isolation existieren aber nicht. Für die stationäre Versorgung infektiöser Patienten eignen sich besonders Zentren, die über Infektionsstationen mit Unterdruckräumen verfügen.

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 (Sonnenberg 2001, Korenromp 2003). Individuell kann daher eine Verlängerung der Therapie auf neun oder mehr Monate notwendig werden. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn die Sputumkulturen nach zwei Monaten Therapie noch positiv sind. Rezidive nach erfolgreicher Therapie treten bei HIV-Infizierten häufiger auf als bei HIV-seronegativen Personen (Sonnenberg 2001). Wenn initial keine Standardtherapie verwendet wurde, sollte immer mindestens neun Monate behandelt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind ein häufiges Problem der antituberkulösen Therapie. Schwere (Grad III/ IV) Nebenwirkungen treten bei HIV-Patienten deutlich häufiger auf (in einer Studie 40 % gegenüber 26 % bei HIV-Negativen), dennoch wird die Therapie bei HIV-Patienten nicht häufiger abgebrochen (Breen 2006).

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen zeigt Tabelle 1. Vor und während der Behandlung sind bei Ethambutol die Kontrolle des Farbsehens (z. B. mit standardisierten Farbtafeln), bei Streptomycin audiometrische Kontrollen notwendig. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz müssen die Ethambutol- und Pyrazinamiddosen angepasst werden. Bei Lebererkrankungen oder einer medikamentös induzierten Hepatitis ist die Auswahl der Medikamente schwierig, da Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid Leberschäden hervorrufen können. Alternativ ist eine

Therapie mit Ethambutol, Streptomycin und Reservemedikamenten wie Ofloxacin oder Moxifloxacin, Cycloserin und ggf. Linezolid möglich. Eine solche Behandlung, die sich nicht von der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) unterscheidet, sollte in einem erfahrenen Zentrum eingeleitet werden.

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, gastrointestinale Symptome, Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Thrombopenie	Vielzahl von Interaktionen, reduziert die Wirksamkeit oraler Kontrazeption. Cave Kombination mit PI oder NNRTI Leberwertkontrollen
Rifabutin (RB) Mycobutin [®]	300 - 450 mg/d	Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Uveitis, Myelotoxizität, Leberwerterhöhung, Arthralgien, gastrointestinale Symptome	Dosis halbieren in Kombination mit NFV, APV, IDV, LPV, RTV; mit LPV/r auf 3 x 150 mg/ Woche reduzieren; in Kombination mit EFV-Dosis erhöhen, Kontraindikation DLV. Leberwertkontrollen
Isoniazid (INH) Isozid [®] , Isozid comp [®]	5 mg/kg max. 300 mg/d Immer Gabe von Vitamin B6!	PNP, Hepatitis, Leberwerterhöhung, Psychosen, ZNS-Symptome, Krampfanfälle	Cave D4T, DDI, Alkohol, Leberschäden
Ethambutol (EMB) Myambutol [®]	40-55kg:800 mg/d 56-75kg:1,2 g/d 76-90kg:1,6 g/d	Neuritis nervi optici, Hyperurikämie, periphere Neuropathie (selten)	Augenärztliche Kontrollen, kontraindiziert bei Opticusläsionen, Antazida vermindern die Resorption
Pyrazinamid (PZA) Pyrafat [®]	ca. 30 mg/kg	Arthralgien, Hyperurikämie, Hepatitis, Leberwerterhöhung, gastrointestinale Symptome	evtl. wegen Erhöhung der Harnsäure Gabe von Allopurinol, Leberwertkontrolle
Streptomycin (SM) Streptomycin [®] i.v./i.m.	0,75 - 1 g Kumulative Maximaldosis 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0,75 g	Ototoxizität, Störung des N. vestibularis, Nephrotoxizität, Allergien, Schwindel, Hautreaktion, Blutbildveränderungen	Audiometrie, Kumulativdosis nicht überschreiten, Kontrolle der Nierenwerte Nicht in der Schwangerschaft
Amikacin i.v./i.m.	1g/d, maximale kumulative Dosis 50g	Hör- und Vestibularschäden	Audiometrie, Kumulativdosis nicht überschreiten, Kontrolle der Nierenwerte Nicht in der Schwangerschaft

Tabelle 1. Antituberkulöse Medikamente

Medikament	Dosierung Tagesdosis	Unerwünschte Wirkungen	Interaktionen / Bemerkungen
Capreomycin Capastat®	15 – 30 mg/kg/d max. 1 g/d maximale kumulative Dosis 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0,75 g	Nephrotoxizität, Pseudo-Schwartz-Barter-Syndrom, Ototoxizität	Audiometrie, Kumulativdosis nicht überschreiten, Kontrolle der Nierenwerte Nicht in der Schwangerschaft
Prothionamid (PTH) Peteha®	0,75 g - 1 g/d	ZNS-Symptome, Leberschäden, gastrointestinale Beschwerden	Dosis einschleichen; Kontrolle der Leberwerte
Moxifloxacin (MOX) Actimax®, Avalox®	400 mg/ d	GI-Beschwerden, Halluzinationen, Schwindel, Kopfschmerzen	bislang kaum Resistenzen
Levofloxacin	500 -1000mg/d	Gastrointestinale Beschwerden, ZNS-Störungen, Achillessehnenruptur (selten)	Für Kinder nicht zugelassen, bei Erwachsenen Moxifloxacin bevorzugen
Ciprofloxacin (CFL) Ciprobay®	2 x 500 oder 750 mg/d	Gastrointestinale Beschwerden, ZNS-Störungen, Achillessehnenruptur (selten)	Für Kinder nicht zugelassen, bei Erwachsenen Moxifloxacin bevorzugen
Cycloserin	10 – 15 mg/kg d max. 1000 mg/d	ZNS-Störungen, Angststörungen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen	Verstärkt ZNS-NW von INH und PTH, meist in den ersten 2 Wochen. Kontraindiziert bei Epilepsie.
Linezolid Zyvoxid®	600 mg 2x tgl.	Anämie, Thrombozytopenie, ZNS-Störungen	Keine randomisierten Studien, häufige unerwünschte Arzneimittelreaktionen (v.a. Anämie, Polyneuropathie), sehr teuer

Unter antituberkulotischer Therapie sollten Blutbild, Leberwerte und Kreatinin anfänglich wöchentlich, später in zwei bis vierwöchentlichen Abständen kontrolliert werden. Unter Pyrazinamid kommt es regelmäßig zu einer Erhöhung der Harnsäure im Serum. Bei Arthralgien ist dann eine zusätzliche Therapie mit Allopurinol und je nach Symptomatik mit nichtsteroidalen Antiphlogistika indiziert. Allerdings können Arthralgien auch durch Rifampicin oder Rifabutin hervorgerufen werden.

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 Sub-

stanzen, die am wenigsten als Auslöser in Frage kommen. Weiterhin ist es sinnvoll, mit einer kleinen Dosis zu starten (s. 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.

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	1g	Standarddosis
Ethambutol	100 mg	500 mg	Standarddosis
Streptomycin	125 mg	500 mg	Standarddosis

ART und Therapie der Tuberkulose

Durch ART werden Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten mit einer Tuberkulose deutlich gesenkt (Dheda 2004). Bei HIV/MTB-koinfizierten Patienten mit einer TBC-Standardtherapie über sechs Monate konnten vergleichbare Behandlungserfolge erzielt werden wie bei HIV-negativen Patienten (Burman 2001, Hung 2003).

In der Praxis ist die synchrone Behandlung mit ART und Tuberkulostatika problematisch. Etwa 25-60 % entwickeln ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) (Breton 2004, Lawn 2005, Michailidis 2005), bei dem es zu einer Exazerbation der Symptome mit Fieber, Lymphadenopathie und neuen pulmonalen Infiltraten kommt. Patienten mit CD4-Zellen unter 100/ μ l, raschem Anstieg in den ersten Monaten und Patienten mit disseminierter TB sind häufiger von einem IRIS betroffen. Ursächlich ist eine überschießende Immunantwort von T-Helferzell-1 (TH-1) gegen mykobakterielle Antigene (Bourgarit 2006). Auch bei HIV-infizierten Patienten mit latenter MTB-Infektion ist nach ART-Beginn mit einem u.U. lebensbedrohlichen IRIS zu rechnen (Breen 2005). Mit ART-Beginn sollten Patienten mit einer HIV/MTB-Koinfektion unbedingt engmaschig überwacht werden. Bei einem IRIS führt eine rechtzeitige Steroidtherapie meist rasch zum Rückgang der Symptome.

Daneben erschweren Adhärenzprobleme durch die hohe Zahl unterschiedlicher Präparate sowie Arzneimittelinteraktionen die gleichzeitige Therapie der HIV- und MTB-Infektion. Sowohl Rifampicin als auch PIs werden über das Enzym Cytochrom P450-3A metabolisiert. Da die Medikamentenspiegel deshalb nicht kalkulierbar sind, wird eine gleichzeitige Behandlung von Rifampicin und PIs im Allgemeinen nicht empfohlen (OARAC DHHS Panel Guidelines 2008) (Tabelle 3). Für die Behandlung der HIV-Infektion steht damit nur eine Kombination aus 2 NRTIs mit dem NNRTI Efavirenz oder die suboptimale Kombination aus 3 NRTIs zur Verfügung. Alternativ zu Rifampicin kann Rifabutin als schwächerer Induktor des Cytochrom P450-3A auch in Kombination mit PIs verwendet werden, allerdings müssen dabei Dosisanpassungen der Medikamente beachtet werden (Tabelle 4).

Über die Sicherheit einer Kombination von Rifamycinen mit den neueren antiretroviralen Medikamenten T-20, Tenofovir, Raltegravir, Tipranavir, Maraviroc liegen bisher nur wenige Daten vor. Aufgrund der starken Induktion von Cytochrom P450-3A sollten Tipranavir, Raltegravir und Maraviroc nicht mit Rifampicin gegeben werden. T-20 und Tenofovir werden beide allerdings nicht über Cytochrom P450-3A verstoffwechselt (Patel 2005). Bei gesunden Probanden zeigten sich keine Veränderung der Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Gabe von Tenofovir und Rifampicin, so dass hier möglicherweise keine Dosisanpassung notwendig ist (Droste 2005).

Tabelle 3. Dosisanpassungen bei synchroner Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten und Rifampicin (nach CDC 2007, OARAC 2008)

Medikament	Dosisanpassung der antiretroviralen Medikamente	Rifampicin-Dosis	Kommentar
(Fos)-Amprenavir	Nicht gemeinsam geben		
Atazanavir	Nicht gemeinsam geben		
Darunavir	Nicht gemeinsam geben		
Indinavir	Nicht gemeinsam geben		
Nelfinavir	Nicht gemeinsam geben		
Ritonavir	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	Spiegelmessung!, erhöhte Hepatotoxizität
Saquinavir	Nicht gemeinsam geben		
Lopinavir/r	Lopinavir 400 mg alle 12 h und Ritonavir 100 mg alle 12 h <u>plus weitere Extratabletten</u> Ritonavir 300 mg alle 12 h	keine Dosisanpassung	cave: Hepatotoxizität
Saquinavir/r	Saquinavir 400 mg und Ritonavir 400 mg alle 12 h		cave: Hepatitis in Dosierung von 2 x 1000/100 mg mit Rifampicin
Tipranavir/r	Nicht gemeinsam geben		
Efavirenz	600 mg (800 mg/d bei Patienten > 60 kg) (Matteelli 2007)	keine Dosisanpassung	
Nevirapin	200 mg alle 12 h	keine Dosisanpassung	in Ausnahmefällen unter engmaschiger Kontrolle
Delavirdin	Nicht gemeinsam geben		
Maraviroc	600 mg alle 12 h	keine Dosisanpassung	cave: keine klinischen Daten
Raltegravir	keine Dosisanpassung		cave: keine klinischen Daten

Die Behandlung der Tuberkulose hat in jedem Fall Vorrang. Bei CD4-Zellen < 100/µl sollte die ART so schnell wie möglich begonnen werden (Dean 2002). Aufgrund der sich potenzierenden, klinisch kaum auseinander zu haltenden Nebenwirkungen sollte aber auch bei diesen Patienten zumindest in den ersten 14 Tagen der Tuberkulosetherapie noch mit ART gewartet werden. Der ART-Beginn ist nur bei guter Verträglichkeit der TB-Medikation zu empfehlen. Bei 100-200 CD4-

Zellen/ μ l kann meist zwei Monate bis zur Vereinfachung der TB-Therapie gewartet werden. Bei über 200 CD4-Zellen/ μ l wird empfohlen, die ART erst nach Beendigung der antituberkulösen Therapie zu beginnen.

HIV-infizierte Patienten, die bereits mit einer erfolgreichen ART behandelt werden und an einer Tuberkulose erkranken, sollten diese fortsetzen und eventuell modifizieren (Dean 2002).

Tabelle 4. Dosisanpassungen bei Kombination von ART und Rifabutin (nach CDC 2007)

	Dosisanpassung ART	Rifabutin-Dosis
Fosamprenavir/Amprenavir	Keine	↓ 150 mg/d oder 300 mg 3x /Woche
Atazanavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Indinavir	↑ 1000 mg alle 8 h	↓ 150 mg/d oder 300 mg 3x /Woche
Nelfinavir	↑ 1000 mg alle 8 h oder 1250 mg alle 12 h	↓ 150 mg/d oder 300 mg 3x /Woche
Ritonavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Saquinavir	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Lopinavir/Ritonavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Ritonavir <u>und</u> Fosamprenavir, Atazanavir, Indinavir, Saquinavir, Tipranavir oder Darunavir	Keine	↓ 150 mg/alle 2 Tage oder 150 mg 3x /Woche
Efavirenz	Keine	↑ 450 mg/d oder 600 mg 3x /Woche
Nevirapin	Keine	Keine
Delavirdin	sollten nicht gemeinsam gegeben werden	
Maraviroc	Keine	Keine
Raltegravir	Keine	Keine

Patienten mit fortgeschrittenem Immundefizit haben insbesondere in Ländern mit hoher TB-Prävalenz trotz ART ein hohes Risiko, eine Tuberkulose zu entwickeln (Lawn 2005a, b, Bonnet 2006). Trotz numerischer Rekonstitution der CD4-Zellen ist die funktionelle Rekonstitution des T-Helferzellpools unvollständig, wenn eine antiretrovirale Therapie erst in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion begonnen wird (Lange 2003, Sutherland 2006).

Der wichtigste Faktor für den Erfolg der TB-Therapie ist die Adhärenz. 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 des betreuenden Personals (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.

Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion

Patienten mit latenter Tuberkuloseinfektion (LTBI) werden durch einen positiven Tuberkulin-Hauttest oder durch eine positive Reaktion im TIGRA definiert. Sie haben keine aktive Tuberkulose-Erkrankung. Es wird davon ausgegangen, dass diese Personen mit lebenden Mykobakterien infiziert sind, die durch die Aktivität des Immunsystems aber in Granulome abgeschieden überleben. Diese Patienten sind nicht infektiös.

HIV-Infizierte mit einer LTBI haben ein erhöhtes Risiko, an einer aktiven TB zu erkranken. Nach den Richtlinien der CDC (CDC 2007) sollten HIV-Infizierte mit einem Tuberkulin-Hauttest > 5 mm (dies gilt wahrscheinlich auch für Patienten mit einem positiven TIGRA, allerdings gibt es hierzu bislang keine Untersuchungen) eine Behandlung mit INH über 9 Monate erhalten. Alternativ kann Rifampicin über 4 Monate gegeben werden. Vor Beginn einer präventiven Chemotherapie muss eine aktive Tuberkulose sicher ausgeschlossen sein. Die zweimonatige Therapie mit Rifampicin und Pyrazinamid wird aufgrund der wesentlich höheren Toxizität (vor allem Leberschädigung inkl. tödlicher Fälle) nicht mehr empfohlen (CDC 2007, Woldehanna 2004). ART-naive Patienten mit **negativem** Tuberkulin-Hauttest profitieren hingegen weder von einer Therapie der latenten Tuberkulose (Bucher 1999) noch von einer Sekundärprophylaxe nach bereits durchgemachter Tuberkulose (Churchyard 2003). In diesen Fällen hat die Chemoprophylaxe auch keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität (Woldehanna 2004). In Hochinzidenzländern der Tuberkulose konnte eine Therapie aller HIV-infizierten Personen mit INH über 6 Monate nur dazu beitragen, die Inzidenz der Tuberkulose von 11,9 auf 9,0/100 Personenjahre zu senken (Grant 2005). Auch in Niedriginzidenzländern der Tuberkulose kann durch eine präventive Chemotherapie die Inzidenz der Tuberkulose bei latent infizierten HIV-Patienten deutlich reduziert werden (Elzi 2007).

Für eine effektive Kontrolle der Tuberkulose in dieser Population sind aber bessere diagnostische Verfahren als der Tuberkulin-Hauttest (z. B. TIGRAs) und die Möglichkeiten zur Therapie der MDR-TB notwendig. In Deutschland sollten immun-supprimierte Patienten mit positiver Tuberkulin-Hauttest oder positivem TIGRA über neun Monate mit INH (+ Pyridoxin) behandelt werden.

Antibiotikaresistente TB

Obwohl die Prävalenz in Deutschland in den letzten Jahren bei ca. 10/100.000 weitgehend unverändert ist, ist die Zahl der Tuberkulosen mit mehrfach- und multi-resistenten Mykobakterien (MDR-Tuberkulose Multiresistenz = INH und Rifampicin resistent) angestiegen. Bei den Neuerkrankungen der Tuberkulose in Deutschland in 2004 waren immerhin 13,9 % der MTB-Isolate resistent gegen eines der Standardmedikamente, in 2,5 % bestand eine Multiresistenz (RKI 2006). Mit einer deutlich steigenden Zahl von HIV-infizierten Migranten mit antibiotikaresistenter Tuberkulose ist zu rechnen. So liegt in den baltischen Staaten die Rate der INH-resistenten Stämme bei über 25 % (Morozova 2003). Neben den multiresistenten Tuberkulose-Stämmen (MDR) treten zunehmend extensiv resistente Stämme (XDR) auf. Der Begriff XDR Tuberkulose wurde von WHO eingeführt, um multiresistente MTB-Stämme mit weiteren Antibiotika-Resistenzen gegenüber Fluorochinolonen und einem der injizierbaren Substanzen Amikacin, Capreomycin

oder Kanamycin neben Isoniazid- und Rifampicin-Resistenzen zu charakterisieren. Erkrankungen mit diesen Stämmen haben eine sehr hohe Mortalität. In Deutschland kommen bisher nur vereinzelt solche Fälle vor (Lange 2008). In Südafrika kam es 2006 unter HIV-seropositiven Patienten zu einem Ausbruch mit 53 Fällen von XDR-Tuberkulose, von denen 52 Patienten im Median nach 16 Tagen starben (Gandhi 2006). In den USA sind 4 % der multiresistenten MTB-Stämme XDR-TB. Diese Entwicklung kann schwerwiegende Folgen haben, so dass Diagnose und Therapie der TB dringend weiter verbessert werden müssen.

Angesichts der zunehmenden Resistenzen wird auch die Auswahl der richtigen Medikamente immer problematischer. Aufgrund der schwierigen Therapie und der schlechten Prognose sollten Patienten mit einer multiresistenten TB nur in spezialisierten Zentren behandelt werden. Sie sollten nicht entlassen werden bevor sie mehrfach negative Sputumkulturen produziert haben.

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7898177>
2. Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:225-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11326821>
3. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1497-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220119>
4. Bonnet MM, Pinoges LLP, Varaine FFV, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS* 2006; 20:1275-79. <http://amedeo.com/lit.php?id=16816556>
5. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, et al. Explosion of a tuberculin-specific TH1 immuneresponse induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV-coinfected patients. *AIDS* 2006; 20:F1-F7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16511406>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16844730>
7. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005; 19:1201-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15990574>
8. Bregon G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1709-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=15578375>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197379>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11435233>
11. CDC 2007. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis Division of Tuberculosis Elimination National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, CDC 2007. http://www.cdc.gov/tb/HIV_Drugs/default.htm
12. CDC 2007. Treatment of Latent Tuberculosis Infection (LTBI). Updated: July 2007. <http://www.cdc.gov/TB/pubs/tbfactsheets/treatmentLTBI.htm>
13. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. *AIDS* 2002; 16:2285-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441800>
14. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS* 2003; 17:2063-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502009>
15. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, et al. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis* 2006; 43:634-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16886159>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11112145>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12742798>
18. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, challenges and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006; 367: 926-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=16546541>
19. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741165>
20. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, et al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190:1670-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15478074>
21. Droste JA, Verweij-van Wissen CP, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:680-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15673751>
22. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, et al. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002; 185:1197-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930334>
23. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993; 96:1-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8429569>
24. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17143823>
25. Ferrara G, Losi M, Dámico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328-34
26. Field MG. HIV and AIDS in the Former Soviet Bloc. *N Engl J Med* 2004; 351:117-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247350>

27. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, et al. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1102-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700468>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17084757>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15941800>
30. Havir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340:367-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=9929528>
31. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:2615-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685055>
32. Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, 174:1048-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=16858013>
33. Jones S, de Gijzel D, Wallach FR, et al. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11:1190-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=17958980>
34. Korenomp EL, Scano F, Williams BG, et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=12830415>
35. Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, et al. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3339-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11526173>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14502004>
37. Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie* 2004;58:416-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216435>
38. Lange C, Schaberg T, Diel R, et al. Aktueller Stand der Tuberkulosedagnostik. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006; 131(7):341-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16468106>
39. Lange C, Grobusch MP, Wagner D. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133:374-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=18270922>
40. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effective does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 2005a; 19:1113-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15990564>
41. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005b;5:361-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15919622>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15937767>
43. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17218620>
44. Manas E, Pulido F, Pena JM, et al. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15141738>
45. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res*. 2007; 5:349-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=17504177>
46. Mayanja-Kizza H, Wajja A, Wu M, et al. Activation of beta-chemokines and CCR5 in persons infected with human immunodeficiency virus type 1 and tuberculosis. *J Infect Dis* 2001;183:1801-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11372034>
47. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, et al. Immuno-adjunct prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191:856-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=15717259>
48. Michalidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10:417-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15918332>
49. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006; 355:1539-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=17035648>
50. Morozova I, Riekstina V, Sture G, et al. Impact of the growing HIV-1 epidemic on multidrug-resistant tuberculosis control in Latvia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:903-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12971677>
51. Nahid P, Daley CL. Prevention of tuberculosis in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19:189-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=16514345>
52. Nambuya A, Sewankambo N, Mugera J, et al. Tuberculous lymphadenitis associated with human immunodeficiency virus (HIV) in Uganda. *J Clin Pathol* 1988;41:93-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=3343383>
53. Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect* 2003;18:80-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12840788>
54. OARAC 2008: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. January 2008. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents- A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
55. Olerit J, Wiedom 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11795830>
56. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15567126>
57. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:175-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=15656696>
58. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:514-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=17158278>
59. RKI 2006. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2004. Robert-Koch-Institut, Berlin 2006. http://www.rki.de/cn_006/nn_225576/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/WeltTBtag2006/TB2004.html
60. Schaberg T, Hauer B, Haas WH, et al. Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany. *Pneumologie* 2004;58:255-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=15098162>
61. Sokal JE. Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl J Med* 1975;293:501-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=1152866>
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11728545>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15609223>
64. Sutherland R, Yang H, Scriba P, et al. Impaired IFN-gamma secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T Cells during chronic HIV-1 infection despite long term HAART. *AIDS* 2006; 20:821-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=16549965>
65. Surendran A. AIDS, TB hit Eastern Europe. *Nat Med* 2004;10:323. <http://amedeo.com/lit.php?id=15057215>

66. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=14551885>
67. UNAIDS 2006 Report on the global AIDS epidemic: Executive summary. UNAIDS/6.20E http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp
68. Weiner M, Benator D, Burman W, et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1481-91. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15844071>
69. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894287>
70. WHO Online TB Database. http://www.who.int/tb/country/global_tb_database/en/index2.html
71. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000171. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14973947>
72. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708059>

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 den Industrieländern selten geworden (Karakousis 2004). Dennoch bleibt sie wichtig, zumal sie sich durch ART zu einer vollkommen anderen Erkrankung entwickelt hat. Früher fast immer chronisch-disseminiert verlaufend und bei vielen „Wasting“-Patienten zu finden, treten MAC-Infektionen heute unter ART fast nur noch lokalisiert auf, und zwar fast immer im Zuge eines Immunrekonstitutionssyndroms. Die Erkrankung zeigt dabei Manifestationsformen, 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 abheilten. 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* (Kerbirou 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/ μ l 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 mindestens zwei randomisierten Studien war die Zahl der Todesfälle in den Therapiearmen mit höherer Dosis aus ungeklärten Gründen signifikant erhöht (Chaisson 1994, Cohn 1999). Statt Clarithromycin kann auch Azithromycin verwendet werden, das billiger ist (über 50 Euro/Monat Unterschied) und 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*, Seite 717).

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 (Havlir 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 Immunrestitution schon eine partielle Virussuppression aus (Havlir 2000). Heilungen unter Immunrestitution sind möglich (Aberg 1998).

Therapie/Prophylaxe atypischer Mykobakteriosen durch MAC (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	Clarithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Mavid [®] 2 x 1 Tbl. A 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	Ultrleon [®] 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 ohne 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	Ultrleon [®] 1 x 2 Tbl. à 600 mg / Woche
Alternative	Clarithromycin	Mavid [®] 2 x 1 Tbl. À 500 mg

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660918>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9780266>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7978715>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10433575>

6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015162>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10766581>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9207358>
10. Havlir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676932>
11. Havlir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069237>
12. Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999, Suppl 3:S461-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10099120>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15336223>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557971>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9390566>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1349906>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9524832>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8663871>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10590283>
20. Shafran 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>
21. Shafran 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12416943>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9827282>

Herpes simplex

Herpes simplex-Infektionen sind ein häufiges Problem bei HIV-Patienten. Bei deutlichem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ μ l) sind chronische Verläufe möglich, die dann als AIDS-definierend gelten. 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. Diese 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 Nukleosidanalogon 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 häufig 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 HSV-1 und VZV ist Brivudin eine Alternative, das allerdings die mitochondriale Toxizität verstärken und die Wirkung von ART gefährden kann (Ulrich Walker, pers. Mitteilung).

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 im Tierversuch effektiver als Aciclovir – ihr klinischer Wert muss sich zeigen (Kleymann 2003). 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 wird 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 (DeJesus 2003, Warren 2004) sinnvoll sein.

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

Literatur

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997497>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11802924>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513421>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9697714>
- Kleymann G. New antiviral drugs that target herpesvirus helicase primase enzymes. *Herpes* 2003, 10:46-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=14577954>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15494896>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10804039>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17117016>
- Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, Suppl 1:S29-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=1602361>
- Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7:2271-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=17059383>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15494897>

Herpes zoster

Ein Zoster ist die Reaktivierung einer früheren Infektion mit Varizellen (Windpocken), die lebenslang in den Spinalganglien persistieren. Herpes zoster-Episoden werden bei HIV-Patienten schon bei relativ gutem Immunstatus beobachtet. Typisch ist der Zoster im Rahmen eines IRIS, nach begonnener ART (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 N. ophthalmicus "Zoster ophthalmicus" mit Beteiligung der Cornea) und Ohr ("Zoster oticus") vor. Gefürchtet ist der Befall der Retina mit einer nekrotisierenden 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 sollte mit Zinkschüttelmixtur beschleunigt werden, die zugleich schmerzlin-

dernd ist. 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 (Novalminsulfon, Tramadol) sollte nicht gespart werden. Jeder komplizierte, multisegmentale oder faziale Zoster ist ein Fall für die intravenöse Therapie, die mit einem Pflegedienst auch gut ambulant geleistet werden kann.

Wie bei HSV gibt es mit Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin Alternativen zu Aciclovir. Bei HIV-negativen Patienten sollen Zoster-Neuralgien durch diese Substanzen seltener auftreten als unter Aciclovir (Gnann 2002). Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin sind jedoch 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.

Die Therapie von Zosterneuralgien ist schwierig. Carbamazepin oder Gabapentin helfen nur partiell, Steroide sind nicht sinnvoll (Gnann 2002). Seit November 2007 sind in Europa Lidocainpflaster (Versatis®) zugelassen, die auf die schmerzende Stelle geklebt werden. Wesentliche Nebenwirkung sind lokale Hautreizungen. Die Zoster-Läsionen sollten abgeheilt sein, die Wirkung tritt oft erst nach Tagen ein.

Prophylaxe

Die Varizellen-Impfung, früher bei HIV kontraindiziert, scheint bei mehr als 400 CD4-Zellen/ μ l sicher und effektiv zu sein (Gershon 2001). 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

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11236108>
- Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001, 8:32-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11867015>
- Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002, 347:340-6.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868668>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11702291>

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 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. 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 in einem Teil der Fälle auch die graue Hirnsubstanz.

Die PML ist eine klassische opportunistische Infektion. Sie kann bei hämatologischen Erkrankungen auftreten, aber auch Therapie mit Rituximab oder Natalizumab verkomplizieren (<http://www.ifap-index.de/pdf/MabThera120407.pdf>).

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 der Inzidenz ist nicht so stark wie bei anderen OI. Nach der zerebralen Toxoplasmose ist die PML heute die zweithäufigste neurologische OI bei HIV-Patienten (Antinori 2001).

Die Prognose war früher, ohne ART, 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). In einer Studie mit 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. 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).

Klinik

Obleich 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 Spannbreite 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 klinisch der Verdacht auf eine PML, sollte dieser radiologisch rasch objektiviert werden. Im CCT werden die (hypodensen) Läsionen allerdings 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 auch *Immunrekonstitutionssyndrom*). Typisch ist die Aussparung der grauen Substanz – 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 unbedingt auf JCV untersucht bzw. in ein JCV-erfahrenes Labor geschickt werden (z. B. Referenzlabor Würzburg: <http://hiv.net/link.php?id=162>). 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. Es ist zu befürchten, dass auch Cidofovir und Camptothecin, die beide noch in der Diskussion sind, randomisierten Studien nicht standhalten werden.

Camptothecin hemmt als Alkaloid-Zytostatikum die Topoisomerase I, ein nukleäres Enzym, das für die JCV-Replikation benötigt wird (O'Reilly 1997). Bislang existierenden Fallbeispiele und eine kleine Serie von Patienten, in der 3 von 12 Patienten unter dem Camptothecin-Derivat Topotecan eine klinische Besserung zeigten (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.

Das Nukleotidanalogon Cidofovir, das für die CMV-Retinitis zugelassen ist, zeigte in meist unkontrollierten Studien bei PML zum Teil positive Effekte, zum Teil aber auch nicht (De Luca 2001, Gasnault 2001, Herrero-Romero 2001, Marra 2002). Ein Benefit bei PML ist somit nicht bewiesen. In einer eigenen retrospektiven Analyse von 35 Patienten war Cidofovir sogar mit einer schlechteren Prognose assoziiert, was allerdings eher reflektiert, dass Cidofovir vor allem bei progredienten Verläufen eingesetzt wurde (Wyen 2004). Cidofovir sollte daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden, wenn ART oder eine Optimierung nicht möglich ist oder sich Patienten trotz ART klinisch verschlechtern.

In den letzten Jahren sind auch 5-HT_{2a}-Inhibitoren bzw. Serotonin-Rezeptor-Antagonisten vermehrt diskutiert worden. Der serotonerge Rezeptor 5HT_{2AR} ist ein Rezeptor für JC-Viren, um menschliche Gliazellen infizieren zu können (Elphick 2004), die Blockade könnte somit ein therapeutisches Ziel darstellen. Fallbeispiele u. a. für einige Neuroleptika wie Risperidon und Mirtazapin, die serotonerge Rezeptoren blockieren, existieren bereits (Verma 2007, Focosi 2007+2008). Kontrollierte Studien fehlen allerdings.

Es bleibt daher absolut vorrangig, bei jeder PML die ART zu optimieren. Unsere frühe Beobachtung, dass sich die Prognose unter wirksamer ART signifikant verbessert (Albrecht 1998), wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt (Clifford 1999, Dworkin 1999, Gasnault 1999+2008, Tantisiriwat 1999, Berenguer 2003). Schon angesichts eines in vitro demonstrierten Synergismus von HIV und JCV sollte zumindest HIV maximal supprimiert werden. Im Zuge der Immunrestitution verbessert sich die JCV-Immunantwort (Marzochetti 2007). Zwar sind auch progrediente Verläufe unter ART beschrieben worden, 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).

Prophylaxe

Gibt es nicht. Auch eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich.

Therapie/Prophylaxe der PML

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	ART	Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrestitution!!! Möglichst liquorgängige Substanzen integrieren
Experimentell	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 7-14 Tage (plus Probenecid/ Hydratation nach Plan, siehe Medikamententeil)
Prophylaxe		
		Nicht vorhanden

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677163>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517411>
3. 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. <http://amedeo.com/p2.php?id=12684918>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9749600>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15714422>
6. Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep* 2004, 6: 316-321.
7. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999, 52:623-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10025799>
8. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. Potent anti-retroviral therapy with or without zidovudine for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. *J Neurovirol* 2001, 7:364-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517418>
9. Du Pasquier RA, Koraliuk J. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:25-31.
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10438348>
11. Eggers C, Steilbrink 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10515834>
12. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JC virus, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306:1380-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15550673>
13. Focosi D, Kast RE, Maggi F, Ceccherini-Nelli L, Petri 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.
14. 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.
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032891>
16. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Zidovudine in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001, 7:375-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517420>
17. 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.
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10463864>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9571254>
20. Herrero-Romero M, Cordero E, Lopez-Cortes LF, de Alarcon A, Pachon J. Zidovudine added to HAART in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2001, 15:809.
21. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlotte W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1142-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876257>
22. Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1019-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953468>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1310438>
24. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of zidovudine for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002, 16:1791-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12218391>
25. Marzocchetti A, Sanguineti 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17849317>
26. O'Reilly S. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 350:291.
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12775425>
28. Tantisirawat W, Tebas P, Clifford DB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1152-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452651>
29. Verma S, Cikurel K, Koraliuk J, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007;196:709-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=17674313>
30. Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 349:1366.
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15385733>

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien treten auch bei relativ gutem Immunstatus (über 200 CD4-Zellen/ μ l) auf. Ihre Assoziation mit 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. Rauchen, Alkoholabusus und vorbestehende Lungenerkrankungen sind weitere Risikofaktoren (Grau 2006).

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. 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 (Cordero 2002).

Therapie

Allgemein

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, sehr hohem Fieber (über 39,5 Grad), schlechter Compliance, Zeichen der Organinsuffizienz, ZNS-Störungen (Verwirrung) und Störungen der Vitalzeichen (Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie) sowie ältere Patienten (über 65 Jahre) sollten jedoch stationär aufgenommen werden.

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.

ten. 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 (Tagosedosierungen) – 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
Leicht	Moxifloxacin	Avalox® 1 x 1 Tbl. à 400 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 daher nur neuere Chinolone.

Bei stationärer Aufnahme bietet sich anfangs die intravenöse Gabe an. Hier sollten mindestens 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 hauseigenen Mikrobiologen orientieren.

Prophylaxe

Die Pneumovax[®]-Impfung ist ein wirksamer Schutz. Sie sollte bei allen HIV-Patienten mit ausreichendem Immunstatus (oberhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l) eingesetzt werden. Wahrscheinlich hat sie aber auch schon bei niedrigeren CD4-Zellen einen protektiven Effekt (Penaranda 2007).

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12072920>
2. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16501896>
3. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6:226-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=10782708>
4. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16009870>
5. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17806042>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741166>
7. 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 Komplette im Internet: <http://hiv.net/link.php?id=163>

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 und von der sowohl immunkompetente als auch immungeschwächte Menschen betroffen sein können (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 (Abubakar 2007). 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 bislang keine Zulassung.

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 2005).

Paromomycin (Humatin®), ein nicht-resorbierbares Aminoglykosid-Antibiotikum, hatte in kleinen, unkontrollierten Studien einen günstigen Effekt auf die Diarrhoe (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 + Opiumtink- tur	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 Injektionslg.® 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17335543>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12423984>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457096>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8890659>
- Gathe J, et al. Cure of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. Abstract 11.3/1. 10th EAACI 2005, Dublin.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11049793>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9459473>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11103042>
- Rosignol 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398117>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9728569>
- 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 Massenläsionen (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 pulmonaler 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. Blutkulturen sind ebenfalls oft positiv. Bei kutanem Befall wird die Diagnose zumeist nur biotisch gestellt.

Therapie

Bei ZNS-Befall ist akut immer eine Kombination mehrerer Antimykotika nötig. Auf die Akuttherapie folgt eine Erhaltungstherapie mit Fluconazol (Saag 2000).

Kombinationen verhindern Resistenzen und erlauben eine Verkürzung der Akuttherapie auf vier bis sechs Wochen. Welche Kombination verwendet werden soll, ist nicht geklärt. In Deutschland wird bei ZNS-Befall oft eine Dreifach-Kombination aus Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol eingesetzt. Die Raten einer Vollremission liegen unter der Dreifachtherapie 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). 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.

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. 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.

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.

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. Bei erhöhtem Hirndruck kann eine Liquordrainage notwendig werden (Graybill 2000), Steroide sind ohne Effekt (Saag 2000).

Prophylaxe

Die Exposition kann mal wohl nicht verhindern. Eine Primärprophylaxe wird auch nicht empfohlen, da selbst in Endemiegebieten wie Thailand kein Überlebensvorteil gezeigt wurde (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002).

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 Immunrekonstitution (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.

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/µl > 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. Stattdessen fangen wir noch während der Akuttherapie bei den fast immer unbehandelten Patienten mit einer ART an.

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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930330>
- Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15172774>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740716>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619732>
- 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
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12186514>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9342068>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17086058>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11189746>

10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452633>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14765351>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10064246>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770733>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9203426>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746781>
16. 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.

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). Wichtigstes Erregerreservoir sind Nahrungsmittel, vor allem Geflügel. Rezidivierende, nicht-typhoide Salmonellen-Septikämien gelten als AIDS-definierend. In Mitteleuropa sind Salmonella-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 lediglich 22 Fälle von rekurrenten Salmonellosen dokumentiert (Burckhardt 1999). In Südeuropa oder Afrika sind Salmonellosen viel häufiger. In einigen Regionen sind Salmonellen bei HIV-Patienten sogar die am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger. 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 einer Studie aus Taiwan stieg allerdings zuletzt die Rate der Ciprofloxacin-Resistenzen deutlich an (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.

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.

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)

Literatur

1. 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.
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10442416>
3. 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.
4. 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: <http://amedeo.com/lit.php?id=17682981>
5. Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1985, 102:186-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=3881072>
6. Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, et al. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1989, 110:1027-1029.
7. Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. *Arch Intern Med* 1985, 145:1968-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=3904653>
8. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992, 6:1495-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=1362879>

"Immunrekonstitutionssyndrom" (IRIS)

Mitte 1997 bzw. Anfang 1998 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 Krankheitsbildern eine ausgeprägte inflammatorische Komponente und eine Immunrekonstitution. Schon früh wurde daher ein Syndrom postuliert, bei dem eine bereits vor Therapiebeginn latent bestehende Infektion durch das sich restaurierende Immunsystem suffizienter bekämpft wird (Übersicht: Shelburne 2006). Mittlerweile werden dem "Immunrekonstitutionssyndrom" (die weit hin geläufige Abkürzung IRIS steht für „Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome“) zahllose Erkrankungen zugeordnet. Beim IRIS gelten 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? Wir halten angesichts unserer eigenen Erfahrung bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l eine Häufigkeit von 5-10 % für realistisch. Eine hohe Viruslast vor Therapiestart bzw. ein rascher Abfall unter ART scheint ein wichtiger Prädiktor für ein IRIS zu sein (Hoffmann 1999, Shelburne 2005). Die andernorts angegebene Prävalenz von 25 % erscheint ein wenig zu hoch (French 2000). Wenn nur die Patienten berücksichtigt werden, die bereits vor ART-Beginn mit Mykobakterien oder Kryptokokken infiziert waren, werden allerdings Raten von 30 % und mehr erreicht (Shelburne 2005).

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 insgesamt 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 *Mycobacterium 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. In einer Studie zeigte sich bei vier von fünf Patienten, die nach ART und deutlichen CD4-Zellanstiegen klinisch ungewöhnliche Mykobakteriosen entwickelt hatten, in vitro ein signifikanter Anstieg der MAC-spezifischen T-Zell-Antwort – wahrscheinlich ein Beleg dafür, dass es sich bei diesen Phänomenen tatsächlich um die Demaskierung subklinischer Infektionen handelt (Foudraine 1999).

CMV-IRIS: Neben den Mykobakteriosen wurden ebenfalls zahlreiche ungewöhnliche CMV-Fälle unter ART publiziert. 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, Whitcup 2000). Neovaskularisierungen bedrohen den Visus selbst nach Ausheilung (Wright 2003). In einer prospektiven Studie an 30 Patienten mit CMV-Retinitis, die unter ART mindestens 2 Monate > 60 CD4-Zellen/ μ l erreicht hatten, entwickelten 19 Patienten (63 %!) symptomatische Vitritiden mit teilweise erheblichem Visusverlust (Karavellas 1999). In einer kleinen prospektiven Kohorte waren es sogar 12 von 14 Patienten (Whitcup 2000). Analog zu MAC zeigten auch hier *in vitro*-Untersuchungen, dass sich die CMV-spezifische Antwort bei jenen Patienten mit Vitritis am stärksten verbessert (Mutimer 2002, Stone 2002). Inflammatorische CMV-Manifestationen beschränken sich nicht nur auf die Retina, sondern können auch andere Organe betreffen (Gilquin 1997).

PML-IRIS: Die „inflammatorische PML“ im Rahmen eines IRIS unterscheidet sich grundlegend von den infausten Fällen der „prä-HAART-Ära“ (Cinque 2001, Collazos 1999, Kotecha 1998, 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 Berichte über positive Effekte (Nuttall 2004).

Kryptokokken-IRIS: Auch für Kryptokokkosen sind zahlreiche inflammatorische Verläufe beschrieben (Manfredi 1999, Woods 1998, Cinti 2001, Breton 2002, Jenny-Avital 2002, King 2002, Boelaert 2004, Lortholary 2005, Shelburne 2005, Skiest 2005). Nach 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 10-30 % mit einem Kryptokokken-IRIS zu rechnen (Lortholary 2005, Shelburne 2005). 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 gibt es diverse Fallbeispiele, so für Leishmaniosen (Jiménez-Expósito 1999), Pneumocysten (Barry 2002, Koval 2002, Godoy 2008), 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, präexistenten Follikulitiden oder Dermatosen berichtet (Handa 2001, Lehloenyia 2006, Pereira

2007). Sogar zu Parvoviren und Lepra gibt es Berichte (Nolan 2003, Couppie 2004).

Andere Erkrankungen: Längst werden dem IRIS nicht mehr nur opportunistische Infektionen zugeschrieben, sondern auch Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Lupus erythematodes, Sweet- und Reiter-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, aber auch akute Porphyrie oder Sarkoidose, um nur einige zu nennen (Bevilacqua 1999, Behrens 1998, Fox 1999, Gilquin 1998, Makela 2002, Mirmirani 1999, Neumann 2003, Piliero 2003). So wurde sogar über zwei Fälle der Peyronie-Krankheit, einer Penisfibromatose (!), berichtet (Rogers 2004). Diese Berichte lassen zumeist jedoch die Frage offen, ob das alles wirklich durch die Immunrestitution provoziert wird oder manches nicht bisweilen auch rein zufällig ist. Während die meisten Publikationen anfangs noch wenig über rein 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 deutlich immunsupprimierten 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, die sich bei Immunrestitution rasch demaskieren wird. Je schlechter der Immunstatus und je länger er schlecht war, desto höher ist die Gefahr eines IRIS.

Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Funduskopie sollten vor ART-Beginn zum Standardprogramm gehören. Die heute gerne vernachlässigte klinische Untersuchung ist ernst 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 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

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12060894>
2. Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janosy G. Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med* 2002, 3:207-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12139660>
3. Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. *Lancet* 1998, 351:1057-8.
4. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000, 202:186-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=10993293>
5. Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. *AIDS* 1999, 13: 728-9.

6. 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.
7. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:5224-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16051964>
8. Bregon G, Seilhean D, Cherin P, Herson S, Benveniste O. Paradoxical intracranial cryptococcoma in an HIV-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2002, 113: 155-7.
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15516479>
10. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998, 114: 933-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9743188>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351951>
12. Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2001, 7:358-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517417>
13. Cinti SK, Armstrong WS, Kauffman CA. Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. *Mycoses* 2001, 44:497-501.
14. Collazos J, Mayo J, Martínez E, Blanco MS. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. *AIDS* 1999, 13: 1426-1428.
15. Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol*. 2004, 140:997-1000. <http://amedeo.com/lit.php?id=15313818>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11382367>
17. Du Pasquier RA, Koranik LJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003, 9 Suppl 1:25-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=12709868>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18251652>
19. Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, et al. Immunopathology as a result of HAART in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999, 13:177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202823>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737324>
21. Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. *AIDS* 1999, 13: 622-3.
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737333>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130422>
24. Gilquin J, Piketty C, Thomas V et al. Acute CMV infection in AIDS patients receiving combination therapy including protease inhibitors. Abstract 629, 4th CROI 1997, Washington, USA.
25. Gilquin J, Vliard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998, 352:1907-8.
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18347519>
27. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:430-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11763384>
28. 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.
29. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlotte W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:1142-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12876257>
30. Hoffmann C, Horst HA, Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Manifestation of *Mycobacterium Lymphadenitis* after Initiating of HAART. Abstract 22172, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Suisse.
31. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. *Lancet* 1997, 349:1443-5.
32. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: E128-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12471589>
33. Jiménez-Expósito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardá P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after HAART. *AIDS* 1999, 13:152-3.
34. John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to *Mycobacterium tuberculosis* after antiretroviral therapy. *Med J Aust* 1998, 169: 473-4.
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9952380>
36. King MD, Perlino CA, Cinnamon J, Jernigan JA. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD and AIDS* 2002, 13: 724-726.
37. Kotecha N, George MJ, Smith TW, Corvi F, Litofsky NS. Enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy: an indicator of improved immune status? *Am J Med* 1998, 105:541-3.
38. 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.
39. Lehoenya R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin* 2006, 24:549-70.
40. Leidner RS, Abouafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDS* 2005, 19:635-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=16232048>
41. 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.
42. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11118394>
43. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11189746>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868668>
45. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after HAART. *AIDS* 2001, 15:1900-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579261>

46. Mimirani 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.
47. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12195359>
48. 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.
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12715316>
50. Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Nondo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247614>
51. 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.
52. Pereira B, Fernandes C, Nachiambo E, et al. Exuberant molluscum contagiosum as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Online J* 2007;13:6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17498425>
53. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16231262>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11774085>
55. Piliro PJ, Fish DG, Preston S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e111-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247614>
56. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16181494>
57. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11564593>
58. Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:252-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457095>
59. Rogers GD, French MA. Peyronie's disease in men with HIV responding to highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004, 5:185-6.
60. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12410486>
61. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2005 Dec 14; [Epub ahead of print] <http://amedeo.com/lit.php?id=16354748>
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15750393>
63. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57:167-70.
64. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16321643>
65. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12085331>
66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145740>
67. Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 2001, 11:608-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11806173>
68. Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. *JAMA* 2000, 283:653-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10665706>
69. Woods ML, MacGinley R, Eisen DP, Allworth AM. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 1998, 12: 1491-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9727570>
70. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684920>

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 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 Wasting-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 viele Patienten aus und wird bisweilen 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 erhebliche 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 – einfach ein paar Kilo Haschisch aus den Niederlanden importieren funktioniert leider nicht – THC muss aus juristisch korrektem Faserhanf extrahiert werden, weitere Infos dazu unter <http://www.thc-pharm.de>. Wir haben in den letzten Jahren nur ganz vereinzelt noch THC-Rezepte 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), aber wahrscheinlich mit mehr Nebenwirkungen belastet, die vor allem die Leber betreffen (Corcoran 1999). Positive Effekte wurden auch für das anabole Steroid Oxymetholon (Hengge 2003). Allerdings dürften die teilweise erheblichen Transaminasen-Erhöhungen den breiten Einsatz dieser Substanz verhindern.

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

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7730690>
2. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1999, 340:1740-50.
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526204>
4. Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. *J AIDS* 2003; 33: 267-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=12794565>
5. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 347: 1287-8.
6. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18158071>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16494628>
8. 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.
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9652995>
10. Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S69-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652374>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12815555>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2122017>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8728041>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8408471>
15. 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;
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8967667>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12394802>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9071430>
19. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994, 121:393-399. <http://amedeo.com/lit.php?id=7794302>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11017833>

Seltene OI

Christian Hoffmann und Gerd Fätkenheuer

Im Folgenden sollen einige opportunistische Infektionen beschrieben werden, die in Mitteleuropa kaum vorkommen oder durch ART sehr selten geworden sind. Diese Infektionen betreffen HIV-Patienten öfter als Immunkompetente, verlaufen schwerer als bei HIV-negativen Patienten und rezidivieren häufiger. Dennoch sind nur drei, nämlich Histoplasmose, Isosporiasis und Kokzidioidomykose, nach der derzeit gültigen CDC/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), aber auch extrapulmonale Infektionen kommen vor. Sie betreffen am ehesten das ZNS, können jedoch prinzipiell überall lokalisiert sein (Mylonakis 2000).

Aspergillosen können bei HIV-Patienten vor allem auftreten, wenn aufgrund einer anderen OI (zu) lange Steroide gegeben werden. Neben Steroiden ist eine schwere Neutropenie ein weiterer 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. Sinusitiden oder Abszesse (Niere, Leber) sind andere Manifestationen (Hunt 2000).

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 Thorax-Röntgenbild 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. Bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Therapieversagen kommen liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Posaconazol oder hochdosiertes Itraconazol in

Frage (Dockrell 2008). Eine systemische Steroidtherapie sollte wenn irgend möglich abgesetzt und jeder Patient umgehend antiretroviral therapiert werden.

Literatur

1. Umfassende Übersicht: Aspergillose - Stand des Wissens zu Diagnose, Therapie; Umweltbedingungen: <http://hiv.net/link.php?id=140>
2. Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother 2008;61:Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18063604>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167683>
4. Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. Am J Health Syst Pharm 2001, 58: 1206-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11449878>
5. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. Otolaryngol Clin North Am 2000, 33:335-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=10736408>
6. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 0: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16437492>
7. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. Chest 1998, 114:251-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=9674477>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10941356>
9. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005, 106:2641-5.

Bazilläre Angiomatose

Die bazilläre Angiomatose (BA) wurde erstmalig 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 Nord- und Südamerika kommt die BA häufiger vor als in Europa. In einer Untersuchung an 382 febrilen HIV-Patienten in San Francisco waren Bartonellen in 18 % die Ursache (Koehler 2003). Aber auch außerhalb dieser Region bleibt die BA vor allem 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!) oft mit Kaposi-Sarkomen oder auch Hämangiomen verwechselt. Auch trockene, hyperkeratotische Veränderungen kommen vor, die an eine Psoriasis erinnern. Neben der 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 Patienten die Haut, bei 5 die Knochen und bei 4 die Leber involviert (Plettenberg 2000). Über Lymphknoten-, Muskel- und ZNS-Beteiligungen sowie Manifestationen an Auge, Gingiva und im Gastrointestinaltrakt wurde ebenfalls 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

1. Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:501-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=2179301>
2. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998, 12:1793-803. <http://amedeo.com/lit.php?id=9792380>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9407154>
4. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003, 37:559-66.
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2802010>
6. Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14:1-22. Kompletzt im Internet: <http://hiv.net/link.php?id=11>
7. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtische BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000, 201:326-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11146343>
8. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. *Am J Clin Pathol* 1983, 80:714-718. <http://amedeo.com/lit.php?id=6637883>

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) oder das ZNS können beteiligt sein (Scheinfeld 2003, Wheat 2005). Meist besteht eine Hepatosplenomegalie (Mora 2008).

Die Histoplasmose ist AIDS-definierend. Der Erreger kann analog zum Kryptokokken-Antigen 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 die Therapie initial aus Amphotericin B bestehen. 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 (Crommentuyn 2004). Analog zu anderen OI kann die Sekun-

därprophylaxe bei dauerhafter Immunrekonstitution abgesetzt werden (Goldman 2004). Immunrekonstitutionssyndrome unter ART sind möglich (Nacher 2006).

Literatur

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS. *Dtsch Med Wschr* 1994, 119:657-62.
2. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2004, 38:e73-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095234>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15156489>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15791523>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12118965>
6. Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses* 2008;51:136-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18254750>
7. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41:468-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=16652055>
8. Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. *J Drugs Dermatol* 2003, 2:189-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=12852372>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>
10. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Inf Dis* 2005, 40:844-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736018>

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). Ähnlich den Kryptosporidiosen führt der Keim auch bei Immunkompetenten gelegentlich zu epidemieartigen Ausbrüchen. Die Betroffenen leiden an (zumeist milden) Enteritisartigen 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 ist 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

1. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocatererra L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. *Am J Trop Med Hyg* 2003, 69:217-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=13677379>
2. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. *Ann Intern Med* 1996, 124:429-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=8554253>
3. Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. *HIV Med* 2008;9:126-30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18257775>
4. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132:885-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10836915>

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 aufgehalten haben, sollte man an die Erkrankung denken. Der Verdacht muß dem Laborpersonal mitgeteilt werden, da eine hohe Infektionsgefahr besteht.

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. Disseminierte Kokzidioidomykosen über Lunge und Hiluslymphknoten hinaus (zum Beispiel chronische Meningoenzephalitiden) kommen fast nur bei deutlich immunsupprimierten Patienten mit weniger als 250 CD4-Zellen/ μ l vor (Ampel 2007). Sie sind AIDS-definierend. In der „prä-HAART-Ära“ war die Prognose schlecht. In einer Analyse von 602 Patienten mit disseminierter Kokzidioidomykose betrug die Mortalität nach einem Jahr 63 % (Jones 1995).

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).

In den letzten Jahren deutet sich an, dass die Erkrankung durch ART seltener wird und dass die Erhaltungstherapie bei CD4-Zellen über 250/ μ l und initial nur pulmonalem Befall abgesetzt werden kann. Bei meningealer Beteiligung wird allerdings weiter eine lebenslange Therapie empfohlen (Woods 2000, Galgiani 2005, Ampel 2007).

Literatur

1. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:336-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=17363429>
2. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1217-23.
3. Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazonra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16:592-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9323471>
4. Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993, 12:301-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8312146>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10753734>

Leishmaniose (viszerale)

Leishmaniose ist der Sammelbegriff für Infektionen mit Protozoen der Gattung Leishmanien. Unterschieden wird die kutane von der viszerale Leishmaniose (Kalar Azar), die Manifestationsform hängt u. a. von der Spezies ab (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*). Nach WHO-Angaben sind 12 Millionen Menschen mit diesen Parasiten infiziert, 350 Millionen Menschen 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 globale Übersicht findet sich unter http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html.

HIV-Patienten erkranken häufiger an viszeraler Leishmaniose. In Spanien ist die Mehrheit der Patienten mit viszeraler Leishmaniose HIV-infiziert (Pintado 2001). 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).

Nach der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft gilt liposomales Amphotericin B (AmBisome[®]) als Mittel der Wahl (täglich 2-5 mg pro kg). Eine Alternative – weil verträglich, wirksam und als einziges Leishmanien-Medikament oral bioverfügbar – ist das Alkylphosphocholin-Analogon Miltefosine (Impavido[®]), das im Dezember 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 (Ritmeijer 2006). Die Dosierung liegt bei 100 mg/die (monatliche Kosten: fast 2.300 Euro!). Wir haben bislang zwei Patienten erfolgreich mit Miltefosine behandelt. Auch das Aminoglykosid Paromomycin scheint intramuskulär wirksam zu sein (Sundar 2007), wie eine randomisierte Studie aus Indien zeigte. In Europa ist Paromomycin (Humatin[®]) bislang nur als lokales Darmtherapeutikum zugelassen. 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, Sobotka 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8712898>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11880390>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130410>
- Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397536>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16310148>
- Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 2001, 80:54-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=11204503>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16804852>
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002, 347:1739-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12456849>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17582067>

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 bienewsi* ist der wichtigste.

Auch in Deutschland zählten Mikrosporidien früher zu den häufigen Durchfallerregern. Bis Mitte der 90er Jahre konnten sie in rund einem Drittel aller Patienten und in einigen Studien in bis zu zwei Drittel aller HIV-Patienten mit chronischen Diarrhoen nachgewiesen werden (Sobottka 1998). Durch ART ist die Inzidenz der Mikrosporidiose stark rückläufig, sie wird inzwischen nur noch sehr selten diagnostiziert. Die Mikrosporidien sind nicht AIDS-definierend, obwohl die chronische Mikrosporidiose fast ausschließlich massiv immunsupprimierte Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l 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, Keratokonjunktividen 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. bienewsi* ist gegen Albendazol weitgehend resistent. Aus Frankreich wurden positive Resultate zu Fumagillin (Cave Thrombozytopenien!) publiziert, die Fallzahlen sind bislang jedoch klein (Molina 2002). Zu Niazoxanid (siehe *Kryptosporidien*, Seite 444) gibt es ebenfalls 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

1. Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Detry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bienewsi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:167-8.
2. Carr A, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 347:1381.
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457096>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9817510>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10795595>
6. Molina JM, Toumeur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346:1963-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12075057>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9502473>

Nokardien

Nokardien sind aerobe Bakterien bzw. Aktinomyzeten, die weltweit vorkommen. Es existieren verschiedene Spezies, die vor allem Pneumonien, aber auch systemi-

sche 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 immungeschwächten Personen generell erhöht. Bei HIV-Patienten sind Nokardien-Infektionen allerdings eher selten. Die Patienten sind meist erheblich immunsupprimiert (Javaly 1992, Uttamchandani 1994). Nokardiosen sprechen auch bei HIV-Patienten 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

1. Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1992, 71:128-38.
2. Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:716-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=12925115>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=94281413>

Penicillium marneffeii

Die meisten Pilze der *Penicillium*-Spezies sind nicht pathogen. Eine Ausnahme ist *Penicillium marneffeii*, der vor allem in Südostasien ein Problem ist. Dort ist die Erkrankung neben der Kryptokokkose die häufigste Pilzinfektion bei AIDS. Nach der CDC-Klassifikation gilt sie dennoch nicht als AIDS-definierend. Die einzigen bekannten Wirte für *Penicillium marneffeii* sind Menschen und Ratten.

Lunge und Haut sind am häufigsten betroffen, disseminierte Verläufe kommen vor (Ma 2005). Die Symptomatik besteht aus hohem, prolongiertem Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, Husten und Hämoptysen. Die kutanen Läsionen erinnern an Mollusken. Leber und Milz sind oft vergrößert.

Diagnostisch entscheidend ist die Kultur aus Blut, Knochenmark, Sputum oder Biopsaten. Neuerdings wird auch ein Bluttest auf Galaktomannan, einem Bestandteil der Zellwand von *Penicillium marneffeii*, empfohlen (Huang 2007).

Randomisierte Therapiestudien gibt es nicht. Amphotericin B, Voriconazol und Itraconazol sind wirksam (Supparatpinyo 2007, Ustianowski 2008). Zur Vermeidung von Rezidiven sollten einmal erkrankte Patienten eine Dauer-Prophylaxe mit Itraconazol erhalten (Supparatpinyo 1998). Eine Primärprophylaxe ist dagegen auch bei längerem Aufenthalt in Endemiegebieten nicht zu empfehlen (Chariyalertsak 2002). Den einzigen Patienten, den wir gesehen haben, hatte mehrere Monate in Thailand Urlaub gemacht (Sobottka 1996).

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>
2. Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffeii* infection and cryptococcosis among patients infected with HIV. *J Clin Microbiol* 2007;45:2858-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=17596363>
3. Ma ES, Ho PL. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection. *Br J Haematol* 2005, 130:2.
4. Sobottka I, Albrecht H, Mack D, et al. Systemic *Penicillium marneffeii* infection in a German AIDS patient. *Eur J Clin Mic Inf Dis* 1996, 15:256-9.
5. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffeii* infection in patients infected with the HIV. *N Engl J Med* 1998, 339:1739-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845708>

6. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:350-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17690411>
7. Ustianowski AP, Sieu TP, Day JN. *Penicillium marneffei* infection in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:31-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18192783>

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, Ciprofloxacin, Rifampicin oder Vancomycin sind wirksam. Die Substanzen werden zum Teil auch kombiniert. Die Therapie führt jedoch auch trotz ART selten zu einer Ausheilung (Plum 1997, Sanz-Moreno 2002), so dass bei den mitunter ausgedehnten Kavernen auch chirurgische Maßnahmen erforderlich werden können. Wir haben aktuell einen Patienten, bei dem trotz verschiedener Antibiotika-Therapien über mehr als ein Jahr immer wieder Rezidive aufgetreten sind. ART verbessert allerdings insgesamt die Prognose, weshalb jeder Patient unbedingt antiretroviral behandelt werden sollte (Torres-Tortosa 2003).

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9571730>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16110097>
3. 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.
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3963045>
5. 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.
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12796176>

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. Bei HIV-Patienten aus Südamerika sollte die Trypanosomen-Infektion deshalb differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Silva 1999, Cordova 2008).

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).

Literatur

1. 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; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18337139>
2. Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retroviral* 1999, 20:342-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10096578>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12198628>
4. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17244408>

14. Kaposi-Sarkom

Helmut Schöfer

Das Kaposi-Sarkom (KS) ist eine maligne, von den Gefäßendothelien ausgehende, multilokuläre Systemerkrankung mit sehr variablem Verlauf. Häufigstes Manifestationsorgan ist die Haut, aber auch Schleimhäute, das lymphatische System und innere Organe (Lunge, Gastrointestinaltrakt) können beteiligt sein. Es werden fünf klinische Formen unterschieden: das seltene so genannte klassische KS, wie es meist bei älteren Männern vorkommt, das KS bei iatrogener Immunsuppression (Organtransplantierte, Langzeitsteroide), das afrikanische endemische KS, das epidemische HIV-assoziierte KS und das IRIS-assoziierte KS. Allen Formen liegt eine Infektion mit dem sexuell und über Blut sowie Speichel übertragenen Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) zu Grunde (Laney 2007, Cohen 2005, Martró 2007).

Das KS bei HIV-Infizierten ist AIDS-definierend. Aggressive, innerhalb weniger Monate letale Verläufe werden vor allem bei schwerer und unbehandelter Immundefizienz beobachtet. Mit ART ist die Häufigkeit des HIV-assoziierten KS seit 1996 stark zurückgegangen (in der Frankfurter Universitätshautklinik um 90 %), und der klinische Verlauf hat sich erheblich verbessert. In gut einem Drittel aller Fälle kommt es unter ART mit einsetzender Immunrekonstitution und Abnahme der HIV-Viruslast zu einer kompletten Remission, in einem weiteren Drittel zu einer Teilremission/Stabilisierung. Eine antiretrovirale Therapie ist daher bei HIV-assoziiertem KS die Therapie der ersten Wahl. Sie kann mit lokalen Maßnahmen (Kryotherapie, Retinoide, Bestrahlung u. a.) kombiniert werden. Eine zusätzliche Behandlung mit Interferonen oder Chemotherapeutika ist nur bei Progression oder viszeraler Beteiligung erforderlich.

Eine neue, schwere Verlaufsform ist das im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) auftretende KS (Crane 2005). Bei 6-7 % aller KS-Patienten kommt es innerhalb der ersten 2-3 Monate unter ART mit ansteigenden CD4-Zellen und abnehmender Viruslast spontan zum Auftreten eines KS oder zu einer raschen Progredienz vorbestehender Tumore (Bower 2005). Als Risikofaktoren gelten höhere CD4-Zellzahlen, begleitende Ödeme und eine ART, in der PIs mit NNRTIs kombiniert werden. Leidner und Abouafia (2005) beschrieben 9 eigene und 10 Fälle aus der Literatur, bei denen es binnen 3-8 Wochen zu einer teils fatalen KS-Progression kam. Ohne Chemotherapie starben 6 Patienten, darunter 4 an pulmonaler Beteiligung. Patienten mit systemischer Chemotherapie überlebten und zeigten auch unter Beibehaltung der ART schließlich eine Remission des KS.

Da die weitaus meisten KS-Patienten deutlich profitieren, sind die relativ seltenen IRIS-Fälle kein Argument gegen eine ART. Es ist jedoch sinnvoll, die Patienten besonders in den ersten Monaten sorgfältig zu beobachten, um vor allem pulmonale Beteiligungen rechtzeitig behandeln zu können.

Aktuelles zur Ätiopathogenese und Übertragung

Eine zelluläre Immundefizienz mit niedrigen CD4-Zellzahlen fördert zwar das Auftreten eines KS (Martró 2007), ist aber keine *Conditio sine qua non*. Das ätiologisch immer beteiligte HHV-8 lässt sich mittels PCR und in-situ-Hybridisierung im Tumorgewebe in allen klinischen Stadien in den Spindelzellen nachweisen (Gessain

2005). Bei diagnostisch schwierigen Fällen kann der Nachweis helfen, das KS von anderen Gefäßtumoren abzugrenzen. Serologisch finden sich HHV-8-Antikörper oft schon Monate vor der ersten Tumormanifestation. Die HHV-8-Serokonversion ist in einigen Fällen mit einem exanthematischen Krankheitsbild assoziiert (Andreoni 2002, Dagna 2005).

Neutralisierende Antikörper scheinen die HHV-8-Infektion zu kontrollieren und einen gewissen Schutz vor der klinischen Manifestation des KS zu bieten (Kimball 2004). Bei manifestem KS sind meist nur niedrige Titer nachzuweisen.

Bei HIV-Infizierten scheint das HIV-1-Tat-Protein direkt die HHV-8-Übertragung zu fördern. Dies könnte erklären, warum gerade unbehandelte HIV-Infizierte besonders häufig an Kaposi-Sarkomen erkranken (Aoki 2004). Auch wurde nachgewiesen, dass HHV-8 über ein latentes Genprodukt (Kaposin B) die Zytokinproduktion, die für die Entstehung und Progression des KS von großer Bedeutung ist, stimuliert (McCormick 2005) und in infizierten Endothelzellen die Produktion von VEGF-A und -C induziert. Die Herpesviren HHV-6 und HSV-1 fördern die HHV-8 Replikation und leisten vermutlich über die Produktion von IL-10 und IL-4 einen Beitrag zur KS-Pathogenese (Qin 2008). Letztlich gibt es hinsichtlich der onkogenen Potenz des HHV-8 noch viele offene Fragen (Jarviluoma 2006). In Zellkulturen konnte jedoch gezeigt werden, dass ein HHV-8 Protein, K1, in der Lage ist, Endothelzellen zu immortalisieren (Wang 2006).

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die regionale Häufung von Kaposi-Sarkomen (z. B. in Süditalien, aber auch in Zentralafrika) mit einer regional hohen HHV-8-Durchseuchungsrate korreliert. Übertragen wird HHV-8 wohl überwiegend sexuell. Bei MSM ist eine hohe Gesamtzahl von Sexualpartnern der größte Risikofaktor für eine HHV-8-Infektion. Für das bei afrikanischen Kindern häufige KS wird eine Übertragung durch Speichel vermutet (Pauk 2000). Auch in der Mundschleimhaut erwachsener HIV-Patienten wurde ein HHV-8 Reservoir nachgewiesen (Triantos 2004). Bei der oralen Übertragung nutzt HHV-8 nicht, wie zunächst angenommen, die Speichelproduktion, sondern die Differenzierung epithelialer Keratinozyten zu seiner Verbreitung (Johnson 2005).

Klinik und Diagnostik

Im Gegensatz zum klassischen KS älterer Männer, bei denen die Tumoren bevorzugt an den Unterschenkeln und Füßen auftreten, hat das HIV-assoziierte KS kein bevorzugtes Lokalisationsmuster und kann an jeder Hautstelle, vor allem aber auch an den oralen, genitoanal und okulären Schleimhäuten beginnen. Typischerweise entstehen zunächst einzelne oder wenige asymptomatische, hell- bis lividrote Flecken oder Knoten, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. Der weitere Verlauf ist sehr variabel: Die Flecken oder Tumoren können über Jahre unverändert bleiben oder in wenigen Wochen rasch wachsen und sich disseminiert ausbreiten. Rasches Wachstum kann mit lokalen Schmerzen und auffallenden, gelbgrüne Verfärbungen der Tumorumgebung durch Einblutungen einhergehen. Weitere Progredienz kann zu zentralen Nekrosen und zu Exulzerationen mit Blutungsneigung führen. Plaquetförmige, aber auch knotige KS können – meist begleitet von massiven Ödemen – konfluieren und zu monströsen Schwellungen ganzer Extremitäten oder des Gesichtes führen. In der Mundhöhle ist häufig die Schleimhaut des harten

Gaumens betroffen. Nach initialen lividen Erythemen entwickeln sich Plaques und Knoten.

Die **Diagnose des KS** an Haut und Schleimhäuten lässt sich bei HIV-Patienten meist anhand der auffälligen klinischen Merkmale stellen:

1. Hell- bis lividrot gefärbte Flecken oder Knoten
2. Anordnung in Richtung der Hautspaltlinien
3. Grüngelbe, kontusiforme Verfärbungen der Tumorumgebung
4. Umgebungsödeme
5. Disseminiertes Auftreten der Läsionen, evtl. mit Schleimhautbeteiligung

Im Falle von Einzel Tumoren oder wenn klinische Zweifel bestehen, sollte die Diagnose histologisch mittels Exzisions- oder Inzisionsbiopsie (je nach Größe der Tumoren) gesichert werden. Wesentliche Merkmale des von Gefäßendothelien ausgehenden KS in der **Routine-Histologie** (HE-Färbung) sind:

1. Im mittleren und oberen Korium: schlitzförmige, sich an regulären dermalen Gefäßen und Adnexen ausrichtende, neue, dünnwandige, z.T. unvollständige Blutgefäße
2. Herdförmige Erythrozytenextravasate um die neuen Gefäße
3. Hämosiderinablagerungen
4. Lymphozytäres Entzündungsinfiltrat
5. Evtl. Infiltrate aus ovalären bis spindelzelligen Endothelien (spindelzelliges KS)
6. Eine meist unveränderte Epidermis

Spontan oder unter Therapie abgeheilte KS hinterlassen oft für Monate schmutzig-graubraune bis hellbraune Hyperpigmentierungen, die durch Hämosiderin-Ablagerungen von Erythrozytenextravasaten verursacht werden. Auch die begleitenden Lymphödeme können besonders an den Unterschenkeln über Jahre persistieren.

Bei der Erstdiagnose eines KS sind zur **Klärung des Ausbreitungsgrades der Erkrankung** folgende Untersuchungen zu empfehlen:

1. Komplette Inspektion des Patienten (inklusive oraler und genitaler Schleimhäute)
2. Lymphknoten-Sonografie
3. Abdominale Sonografie
4. Gastroduodenoskopie (fakultativ, bei Tumoren der Schleimhäute obligat)
5. Koloskopie/Rektoskopie (fakultativ, bei Schleimhautbeteiligung obligat)
6. Röntgen-Thorax
7. CD4-Zellen und HI-Viruslast (Initiierung oder Optimierung einer ART?)

Ob sich die aktuell vorgeschlagene Ausbreitungsdiagnostik mittels einer Technetium-Szintigraphie (^{99m}Tc -MIBI) bewähren wird (Peer 2007) müssen weitere Untersuchungen klären.

Prognose und Stadieneinteilung

Die 1997 überarbeitete Stadieneinteilung des HIV-assoziierten KS (Tabelle 1) wurde von einer italienischen Arbeitsgruppe an die veränderten Verhältnisse der

„HAART-Ära“ angepasst (Nasti 2003). Die Änderungen sind jedoch noch nicht validiert und nicht international anerkannt. Wesentlich ist der Wegfall der CD4-Zellzahlen als prognostischer Faktor. Nach den sonstigen von der ACTG vorgegebenen Kriterien unterscheidet die italienische Arbeitsgruppe KS-Patienten mit guter Prognose (T0S0, T1S0, T0S1) von solchen mit schlechter Prognose (T1S1).

Tabelle 1. Stadieneinteilung des HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkoms (KS) (nach der AIDS Clinical Trial Group/ACTG, Krown 1997 und Nasti 2003)

Frühstadium	Spätstadium
wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:	wenn eine einzige der folgenden Bedingungen zutrifft:
1. Tumor (T): 0	1. Tumor (T): 1
KS auf Haut und/oder Lymphknoten beschränkt; allenfalls minimale orale Beteiligung (nicht erhabene Läsionen am harten Gaumen)	Pulmonales oder gastrointestinales KS; ausgedehnter oraler Befall; Tumor-bedingte Ödeme oder Ulzerationen
2. Immunstatus* (I): 0 CD4-Zellen > 200/µl	2. Immunstatus* (I): 1 CD4-Zellen < 200/µl
3. Symptome (S): 0 Keine opportunistischen Infektionen, kein Mundsoor, keine B-Symptomatik der HIV-Infektion	3. Symptome (S): 1 In der Anamnese opportunistische Infektionen, Mundsoor, malignes Lymphom oder HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen, B-Symptomatik der HIV-Infektion (= unklares Fieber, Nachtschweiß oder Diarrhoen, die länger als zwei Wochen anhalten, Gewichtsverlust von > 10 %)
Gute Prognose*:	Schlechte Prognose*:
T0S0, T1S0, T0S1	T1S1

(* Nach Nasti 2003 hat die CD4-Zellzahl keine prognostische Relevanz für den KS-Verlauf)

Das HIV-assoziierte KS besitzt eine außerordentlich variable Dignität (Douglas 2007). Neben einzelnen, über Jahre hinweg stationären Läsionen finden sich fulminante Verläufe, die unbehandelt binnen weniger Wochen zum Tod führen. Neu ist die Beobachtung, dass Cannabinoide über ihren Einfluss auf das HHV-8 zur Manifestation und Progression des KS beitragen können (Zhang 2007).

Durch ART hat sich die Prognose erheblich verbessert. Selbst bei Patienten mit ausgeprägter viszeraler Beteiligung wurden Vollremissionen (ohne zusätzliche Behandlung!) beobachtet.

Therapie

Für die KS-Behandlung werden die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der AWMF) empfohlen. In der neuesten Überarbeitung (2008) wurden Angiosarkome und das Kaposi-Sarkom zusammen gefasst. Die Leitlinie ist aktuell noch nicht abrufbar, wird aber in Kürze auf den Seiten der AWMF (<http://www.awmf-online.de>)

einsehbar sein. Weitere Übersichtsarbeiten sind: Yarchoan 2005, Aldenhoven 2006, Vanni 2006. Wird bei unbehandelten HIV-Patienten ein KS diagnostiziert, sollte in jedem Fall eine HAART eingeleitet werden. Bei Abfall der HI-Viruslast und Immunrekonstitution stabilisiert sich das KS oft oder heilt sogar ganz ab. In einer Studie an 22 Patienten waren die KS-Läsionen nach 40 Monaten bei 18 Patienten komplett und bei 2 partiell abgeheilt – nur 2 waren progredient (Cattelan 2005).

Die klinische Erfahrung, dass sich KS unter einer PI-haltigen ART auch dann zurückbilden, wenn sich die immunologische Situation des Patienten noch nicht maßgeblich verbessert hat, könnte durch eine direkte antiproliferative Wirkung der PIs Indinavir und Saquinavir erklärt werden (Sgadari 2002). Auch für Ritonavir wurde eine direkte antitumorale Wirkung nachgewiesen (Pati 2002). Für NNRTIs wurden derartige direkte Effekte bislang nicht gezeigt. Mehrere Untersuchungen zeigten allerdings, dass ART in der Verhinderung und der Therapie des KS gleichermaßen effektiv ist, egal ob PIs in der ART enthalten waren oder nicht (Portsmouth 2003, Grabar 2006, Martinez 2006).

Abhängig von den klinischen Stadien des KS (siehe Tabelle 1) stehen darüber hinaus folgende Behandlungsmethoden zur Verfügung:

- Frühstadium nach ACTG: Lokaltherapeutische Maßnahmen (s. d.). Bei einsetzender Progredienz: Interferon- α kombiniert mit ART oder Anthrazykline (pegyliertes liposomales Doxorubicin).
- Spätstadium nach ACTG: Interferon- α kombiniert mit ART, oder liposomale Anthrazykline, die dem früheren „Goldstandard“ ABV überlegen sind (Di Trolio 2006); bei Versagen Paclitaxel.

Lokaltherapie

Die Vorteile der Lokaltherapie sind ambulante Durchführbarkeit, eine meist gute Verträglichkeit und eine deutliche Reduktion der Kosten. Eingesetzt werden je nach Größe und Lokalisation der Tumoren: Kryochirurgie, Vinca-Alkaloide, Bleomycin oder Interferone intraläsional, Röntgenweichstrahltherapie, schnelle Elektronen, Kobalt-Bestrahlung (fraktioniert), Retinoide (9-cis-Retinsäure, Alitretinoin, Bodsworth 2001, Duvic 2000), Imiquimod-Creme (Rosen 2006, Celestine Schartz 2007, Babel 2008), Camouflage und lokale Kompressionstherapie (Brambilla 2006). In Tumoren der Mundschleimhaut wird neben intrafokalem Vinblastin auch 3 % Natriumtetradecylsulfat (mit vergleichbaren Erfolgsraten) injiziert (Ramirez-Amador 2002).

Da das KS eine multilokuläre Systemerkrankung ist, beschränkt sich die operative Therapie auf diagnostische Exzisionsbiopsien und die palliative Beseitigung kleiner, kosmetisch auffälliger Tumoren. Da die Tumoren oft weiter als sichtbar in die Umgebung reichen und lokale Traumata zu neuen Tumoren führen können (Köbner-Phänomen, Jabr 2005), ist mit Randrezidiven bzw. Rezidiven in loco zu rechnen. Dies kann mit einer Strahlentherapie vermieden werden, bei der das Bestrahlungsfeld 0,5-1,0 cm über die Tumorgrenzen hinaus reicht und auch die sich in Gefäßblögen ausbreitenden Tumorzellen erreicht. Das KS ist ein auffallend strahlensensibler Tumor. Für die Bestrahlung oberflächlicher makulöser oder plaqueförmiger KS werden Röntgenweichstrahlen in Einzeldosen von 4-5 Gy (Gesamtdosis 20-30 Gy, Fraktionierung 3x/Woche), benötigt. Bei großflächigen KS mit Ödemen

und/oder Lymphknotenbeteiligung sind die in der Dermatologie eingesetzten weichen Röntgenstrahlen nicht geeignet. Solche Tumoren sollten mit schnellen Elektronen (5 x 2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy bestrahlt werden.

Die lokale Chemo- und Immuntherapie hat gegenüber systemischen Anwendungen den Vorteil geringer bis fehlender systemischer Nebenwirkungen. Im Tumor können hohe, direkt antiproliferativ wirksame Wirkstoffkonzentrationen von Interferonen und Chemotherapeutika erzielt werden.

Chemotherapie

Chemotherapien bergen für HIV-Infizierte ein erhöhte Risiken. Dazu zählen eine erhöhte Rate opportunistischer Infektionen, aber auch eine verstärkte Myelosuppression mit vermehrtem Bedarf an Bluttransfusionen und/oder Erythropoetin. Chemotherapien werden daher erst bei klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen), rascher Tumorprogression und viszeralem Befall eingeleitet. Dabei ist auch bei noch gutem Immunstatus eine PCP- und Toxoplasmoseprophylaxe mit Cotrimoxazol (1 x 480 mg/Tag oder 3 x 960 mg/Woche) erforderlich.

Liposomale Anthrazykline zeigen beim KS die höchsten Remissionsraten (Di Trolio 2006). Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) in einer Dosis von 20 mg/m² i.v. alle 2-3 Wochen führt bei bis zu 80 % zu einer partiellen Remission. Gastrointestinale KS sprechen auf liposomales Doxorubicin besonders gut an (73 % CR, 27 % PR) (Hernandez-Morales 2005). Die Hauttumoren der gleichen Patienten verschwanden nur in 13 % komplett und in weiteren 40 % partiell. Unter 40 mg/m² liposomalem Daunorubicin (DaunoXome[®]) i.v. alle 2 Wochen werden geringfügig niedrigere Remissionsraten erreicht (Rosenthal 2002, Osoba 2001).

In Studien zeigte liposomales Daunorubicin die gleiche und Doxorubicin eine höhere Effizienz als ABV, einer frühere viel verwendeten Kombination aus Adriamycin, Bleomycin und Vincristin (ABV-Schema). Eine KAAD-Studie bestätigte die Verträglichkeit und Effizienz einer simultanen Therapie des KS mit liposomalem Doxorubicin und ART (Lichterfeld 2005). Bei 81 % von 54 Patienten mit fortgeschrittenem KS wurde – im Mittel nach 8 Wochen – eine komplette Remission erreicht. Die wichtigsten Nebenwirkungen der Anthrazykline sind Neutropenien sowie Anämien. Sie treten meist nach 8-10 Zyklen auf. Beachtet werden sollte auch die Kardiotoxizität, die jedoch erst bei langfristiger Gabe (kumulative Dosen ab 450 mg Doxorubicin) auftritt. An Händen und Füßen können sehr schmerzhaft makulöse Erytheme (palmoplantare Erythrodyssäthese) auftreten (Lorusso 2007).

Tabelle 2: Empfehlung zur systemischen KS-Therapie (Wertung der einzelnen Therapeutika im Text, zu Details siehe auch Leitlinie der AWMF (<http://www.awmf-online.de>))

Therapeutikum	Dosierung	Voraussetzung	Remissions-Rate	Nebenwirkungen
IFN- α (2a,b) (Krown 2002)	3-6 x 10 ⁶ I.E. s.c. oder i.m. 3 x / Woche, (Dosis je nach Verträglichkeit steigern)	CD4 >200 / μ l; KS-Stadium: T1, I0, S0-1 (siehe Tabelle 1) ART	40 – 50 %	Fieber, Myalgien, Arthralgien, Depressionen, Gewichtsabnahme Zytopenie!
Pegyliertes IFN- α 2b* (PegIntron [®])	50 μ g s.c. 1 x wöchentlich	Wie IFN- α (2a,b), allerdings Off- Label-Use	?	Wie IFN- α (2a,b)
(Pegyliertes) Liposomales Doxorubicin (Caelyx [®]) (Martin-Carbo- nero 2004, Di Trolio 2006)	20 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen	KS-Stadium: T1, I0, S0-1	60 - 80 %	Neutropenie Anämie Selten: Hitzegefühl Atemnot Rückenschmerzen Palmoplantare Erythrodyssäthese
Liposomales Daunorubicin (DaunoXome [®])	40 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen	T1, I1, S0-1	etwa 60 %	Siehe Caelyx [®]
Paclitaxel (Taxol [®]) (Tupule 2002, Stebbing 2003)	100 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen oder 135 mg/m ² i.v. alle 3 Wochen	T1, I1, S0-1	50 - 60 %	Neutropenie, peri- phäre Neuropa- thie, allergische Hautreaktionen, Alopezie Selten: Hypotonie, EKG-Veränderun- gen

*Pegyliertes IFN- α 2b ist bisher nur zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen.

Auch Paclitaxel (Taxol[®]) ist ein sehr effektives Medikament zur Behandlung des KS (Tulpule 2002). Die empfohlene Dosis liegt bei 100 mg/m² über 3-4 Stunden i.v. alle 2 Wochen. Es werden partielle Remissionen bei bis zu 60 % erreicht. Paclitaxel ist knochenmarktoxisch und führt fast immer zur Alopezie, oft schon nach der ersten Gabe. Die Patienten sollten hierüber unbedingt informiert werden. Ein sorgfältiges Monitoring ist indiziert, da unklar ist, ob antiretrovirale Medikamente die Paclitaxel-Toxizität steigern können. Paclitaxel wirkt über eine Störung der strukturellen Reorganisation der intrazellulären Mikrotubuli (Blagosklonny 2002). Paclitaxel kann auch bei Patienten erfolgreich eingesetzt werden, bei denen unter einer Anthrazyklintherapie eine Tumorprogredienz aufgetreten ist. Ebenfalls als Rezidiv-Behandlung (nach Anthrazyklin- oder Paclitaxeltherapie) geeignet ist niedrig dosiertes, orales Etoposid (Evans 2002). Zur Therapie des IRIS-assoziierten Kaposi-Sarkoms wird wegen der raschen Progredienz primär eine Chemotherapie (unter Beibehaltung der ART) empfohlen. Behandelt werden sollte nach eigener Erfahrung mindestens bis zu einer deutlichen partiellen Remission (Tumoren ins Hautniveau abgeflacht, Farbwechsel von livide nach bräunlich).

Immuntherapie

Mit Interferonen (IFN- α 2a, IFN- α 2b, IFN- β) werden sowohl beim klassischen wie auch beim HIV-assoziierten KS Remissionsraten von 45-70 % erreicht. Neben der immunmodulierenden Wirkung induzieren die Interferone in Tumorzellen die Apoptose und führen über die Hemmung der Angiogenese zu einer verminderten β -FGF-Expression und damit zu einer Hemmung der Proliferation.

Standardisierte Behandlungsschemata existieren derzeit nicht. Viele Autoren tendieren aufgrund vergleichender Therapiestudien primär zur Chemotherapie des KS (Kreuter 2006, Crown 2007). Es werden meist Tagesdosen von 3-6 Mio. IE s.c. mit ART kombiniert (Krown 2002). Mit einsetzender Remission (Stopp des Tumorstwachstums, Abflachen der Tumoren, Verlust der lividrotten Färbung, Wechsel in bräunliche Farbtöne) kann Interferon auf 3x/Woche reduziert werden. Komplette Remissionen sind frühestens nach 6-8 Wochen (oft erst deutlich später) zu erwarten. In Kombination mit ART (Krown 2002) kann die Interferondosis und damit die Rate unerwünschter Wirkungen (vor allem Fieber und grippeähnliche Beschwerden) weiter reduziert werden (1 Mio. IE /Tag s.c.). Die gelegentlich zu beobachtenden depressiven Verstimmungen, die in Einzelfällen bis zu Suizidgefahr führen können, scheinen dosisunabhängig aufzutreten.

Zur Anwendung des pegylierten IFN- α 2b gibt es bisher kaum Daten. Es liegt keine Zulassung vor, die Verwendung ist ein Off-Label-Use. Es wurde in Einzelfällen sowohl beim HIV-assoziierten (Van der Ende 2007) als auch beim klassischen KS (Thoma-Greber 2002, Dosis 50 μ g/Woche) eingesetzt. Ob beim HIV-assoziierten KS höhere Dosen bzw. kürzere Behandlungsintervalle erforderlich sind, muss geprüft werden. Prinzipiell ist durch diese Applikationsform jedoch mit einer Verbesserung der Wirksamkeit zu rechnen (Udhrain 2007). Mehrere eigene Patienten mit klassischem KS zeigten ein gutes Ansprechen (CR) bei guter Verträglichkeit unter einer wöchentlichen Dosis von 100 μ g.

Die Effektivität der Interferone ist abhängig vom zellulären Immunstatus. Bei mehr als 400 CD4-Zellen/ μ l liegen die Remissionsraten bei über 45 %, bei weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l bei nur 7 %. Prognostisch bedeutsam sind auch die endogenen IFN- α -Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion deutlich erhöht sind und zu einem geringeren Ansprechen auf exogen appliziertes IFN- α führen.

Als Kriterien für die Interferon-Indikation gelten daher im frühen Stadium der HIV-Infektion: CD4-Zellen über 200/ μ l und endogene Interferon- α -Spiegel $<$ 3 U/ml.

IFN- γ führt zur Tumorprogression und gilt als kontraindiziert.

Neben der Chemotherapie des IRIS-assoziierten KS wurde erstmals auch eine Wirksamkeit des Interferons bei dieser besonderen KS-Art gezeigt (Ueno 2007).

Neue Therapeutika zur Behandlung des KS

Seit bekannt ist, dass das Humane Herpesvirus-8, verschiedene Zytokine und die Neo-Angiogenese eine wichtige Rolle bei der Entstehung des KS spielen, befindet sich eine ganze Reihe neuer Substanzen in der klinischen Prüfung (Dittmer 2007). Aufgrund der durch ART rückläufigen Inzidenzen ist jedoch in absehbarer Zeit nicht mit verlässlichen Studienergebnissen zu rechnen. Die folgende Tabelle listet einige dieser neuen Therapieansätze ohne weitere Wertung auf:

Tabelle 3: Neue Therapieansätze

Wirkprinzip	Pharmaka	Referenz
Angiogenese-Hemmung	Docetaxel	Lim 2005
PDGF-Rezeptor-Hemmung	Imatinib (Glivec) Metalloproteasen-Inhibitoren	Koon 2005 Dezube 2006
Aromatische Retinoide	9-cis-Retinsäure, oral Liposomales Tretinoin, oral Allitretinoin Gel, topisch	Aboulafia 2003 Bernstein 2002 Duvic 2000
Hormonelle Wirkstoffe	Urinäres HCG, bzw. HCG-Fraktionen	Pfeffer 2002
Antivirale Substanzen gegen HHV-8	Cidofovir u.a.	Yarchoan 2005, Casper 2006
Chemotherapeutika	Etoposid Vinorelbin Irinotecan Emoxyl Ruboxyl	Olweny 2005, Evans 2002 Nasti 2000 Vaccher 2005 Korman 2004

Verlaufskontrollen/Nachsorge

Bei einzelnen kutanen und langsam progredienten KS bestimmt meist die HIV-Infektion mit den notwendigen ART-Kontrollen die Nachsorge-Intervalle. In Einzelfällen kann es jedoch auch bei noch gutem Immunstatus (CD4-Zellen über 400/ μ l) und niedriger HI-Viruslast zu einer raschen Tumorprogression mit Organbeteiligung kommen. Nach erfolgreicher Tumorremission werden daher dreimonatliche Kontrollen des klinischen Ausbreitungsgrades an Haut, Schleimhäuten und den Lymphknoten sowie 6- bis 12-monatliche Kontrollen der Lunge (Röntgen-Thorax) und des Gastrointestinaltraktes (okkultes Blut, Sonografie, ggf. Endoskopie) empfohlen. Evidenzbasierte Daten zur KS-Nachsorge liegen jedoch nicht vor.

Literatur

- Aboulafia 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12588223>
- Aldenhoven M, Barlo NP, Sanders CJ. Therapeutic strategies for epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 571-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16942647>
- Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002; 287:1295-300. <http://amedeo.com/lit.php?id=11886321>
- Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances KSHV infectivity. *Blood* 2004; 104: 810-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15073028>
- Becker G, Böttke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie* 2006; 29: 329-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16874018>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12467070>
- Blagosklonny MV, Robey R, Sheikh MS, Fojo T. Paclitaxel-induced FasL-independent apoptosis and slow non-apoptotic cell death. *Cancer Biol Ther* 2002; 1:113-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12170770>
- Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, et al. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical allitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 77-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=11705307>
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16051964>
- Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol* 2006; 33: 451-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16848816>
- Bundow D, Aboulafia 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14758138>
- Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. HAART prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13: 2105-2111. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546864>

13. Casper C. Defining a role for antiviral drugs in the treatment of persons with HHV-8 infection. *Herpes* 2006; 13: 42-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16895654>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16077928>
15. Celestin Scharzt 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* 2007; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18068265>
16. Cheuk W, Wong KO, Wong CS, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JK. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol* 2004, 121: 335-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15023037>
17. Cohen A, Wolf DG, Guttman-Yassky E, Sarid R. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 101-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=15941082>
18. 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.
19. Dagna L, Broccolo F, Paties CT, et al. A relapsing inflammatory syndrome and active human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 156-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=16014885>
20. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, Aboulafia 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16549833>
21. Di Trolio 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16831292>
22. Dittmer DP, Krown SE. Targeted therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:452-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17762570>
23. Douglas JL, Gustin JK, Dezube B, Pantanowitz JL, Moses AV. Kaposi's sarcoma: a model of both malignancy and chronic inflammation. *Paininerva Med* 2007; 49:119-38. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17912148>
24. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS* 2000, 14:987-993. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853980>
25. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using all-trans-retinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 2000, 136: 1461-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11115156>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12149296>
27. Gessain A, Duprez R. Spindle cells and their role in Kaposi's sarcoma. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 2457-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=16188485>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16849755>
29. Hernandez-Morales DE, Hernandez-Zaccaro AE. Gastrointestinal and cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma: different activity of liposomal doxorubicin according to location of lesions. *Eur J Cancer Care Engl* 2005; 14: 264-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15952971>
30. Jabr FI. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma of the axilla and breast after percutaneous intravenous catheter insertion. *Int J Dermatol* 2005; 44: 611-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=15985038>
31. Jarviluoma A, Ojala PM. Cell signaling pathways engaged by KSHV. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1766: 140-58. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16828973>
32. Johnson AS, Maronian N, Vieira J. Activation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic gene expression during epithelial differentiation. *J Virol* 2005, 79: 13769-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=16227296>
33. Kimball LE, Casper C, Koelle DM, Morrow R, Corey L, Vieira J. Reduced levels of neutralizing antibodies to kaposi sarcoma-associated herpesvirus in persons with a history of kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2004; 189: 2016-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15143468>
34. Koon HB, Bubleky GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 982-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15572730>
35. Korman DB, Mikaelian SG, Boronovskaia LE, Maslova IA. [Results of a phase I-II clinical trial of Emoxyl, a novel antineoplastic anthracycline] *Vopr Onkol* 2004; 50: 202-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15176224>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12034036>
37. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18:395-402. *Epub* 2007 Jul 25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17656146>
38. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. *J Clin Oncol* 1997, 15: 3085-3092. <http://amedeo.com/lit.php?id=9294471>
39. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17630548>
40. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescent Kaposi's Sarcoma After Initiation of HAART: A Manifestation of Immune Reconstitution Syndrome. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 635-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=16232048>
41. Lichtenfeld 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15940415>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15578686>
43. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Piscioni S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007; 18:1159-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17229768>
44. Lospalluti M, Mastroiarondo M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F. Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. *Dermatology* 1995, 191:104-108. <http://amedeo.com/lit.php?id=8520054>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280789>
46. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16570046>
47. Martro E, Esteve A, Schulz TF, et al. Risk factors for human Herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study. *Int J Cancer* 2007; 120:1129-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=17154170>
48. McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science* 2005; 307: 739-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15692053>
49. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, et al. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the ACTG Staging System in the HAART Era. *J Clin Oncol* 2003, 21: 2876-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12885804>

50. Nasti G, Errante D, Talamini R, et al. Vinorelbine is an effective and safe drug for AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1550-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10735904>
51. Olweny CL, Borok M, Gudza I, et al. Treatment of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in Zimbabwe: results of a randomized quality of life focused clinical trial. *Int J Cancer* 2005; 113: 632-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472910>
52. Osoba D, Northfelt DW, Budd DW, Himmelberger D. Effect of treatment on health-related quality of life in AIDS-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Invest* 2001; 19: 573-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11486699>
53. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000; 343:1369-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11070101>
54. Peer FI, Pui MH, Mosam A, Rae WI. 99mTc-MIBI imaging of cutaneous AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Dermatol* 2007;46:166-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17269969>
55. Pfeffer U, Bisacchi D, Morini M, et al. Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi's sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor growth. *Endocrinology* 2002; 143: 3114-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=12130577>
56. Qin D, Zeng Y, Qian C, et al. Induction of lytic cycle replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by herpes simplex virus type 1: involvement of IL-10 and IL-4. *Cell Microbiol* 2008;10:713-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=18042256>
57. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002; 38:460-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12110340>
58. Rosen T. Limited extent AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma responsive to imiquimod 5% cream. *Int J Dermatol* 2006; 45: 854-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16863526>
59. Rosenthal E, Poizat-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P; DNX Study Group. Phase IV study of liposomal daunorubicin DaunoXome in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25: 57-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11823698>
60. Schöfer H. Kaposi-Sarkom. *Hautarzt* 1998, 48 Suppl 1: S39-45
61. Schöfer H, Brockmeyer N. Kaposi-Sarkom. In: Kortling HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W Hrsg. *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen*, 4. Aufl. 2005, S241-54.
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11875492>
63. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14581275>
64. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, Powles T, Gazzard B, Bower M. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2006; 367: 1495-502. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16679162>
65. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, et al. Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28: 371-395. <http://amedeo.com/lit.php?id=8445054>
66. Thoma-Greber E, Sander CA, Messer G, Röcken M. Pegyliertes Interferon- α 2b: Neue Therapie bei klassischem Kaposi-Sarkom. *Diaklinik Münchner Fortbildungswoche für Dermatologen* 2002, 52-54.
67. Triantos D, Horefti E, Paximadi E, et al. Presence of human herpes virus-8 in saliva and non-lesional oral mucosa in HIV-infected and oncologic immunocompromised patients. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 201-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15107073>
68. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12115328>
69. Udhain A, Skubitz KM, Northfelt DW. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Nanomedicine*. 2007;2:345-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=18019833>
70. 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. Epub 2007 Oct 19. <http://amedeo.com/lit.php?id=17951139>
71. Vanni T, Sprinz E, Machado MW, Santana Rde C, Fonseca BA, Schwartzmann G. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: current status and perspectives. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 445-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=16860939>
72. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17630571>
73. Wang L, Dittmer DP, Tomlinson CC, Fakhari FD, Damanian B. Immortalization of primary endothelial cells by the K1 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Cancer Res* 2006; 66: 3658-66. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16585191>
74. Yarchoan R, Tosato G, Little RF. Therapy insight: AIDS-related malignancies—the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 406-15 <http://amedeo.com/lit.php?id=16130937>

15. 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 zurückgegangen, jedoch nicht ganz so eindrucksvoll wie beim Kaposi-Sarkom oder den meisten OIs (Clarke 2001, Little 2001, Polesel 2008). 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). In Frankreich waren Lymphome im Jahr 2000 an 11 % aller Todesfälle bei HIV-Patienten beteiligt (Bonnet 2004). Unter den AIDS-assoziierten Todesfällen sind Lymphome inzwischen die bei weitem häufigste Ursache. In 2005 verursachten sie mehr Todesfälle als PML und PCP, die beiden gefährlichsten OI, zusammen (Lewden 2007).

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-infizierten 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. Auch das Ausmaß des Immundefektes variiert. 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 Lymphom-Subtypen zu geben, die eher aufgrund des Immundefekts

entstehen, bei anderen ist dagegen die durch HIV induzierte chronische B-Zell-Stimulation entscheidend (Zoufaly 2008).

Allerdings teilen HIV-assoziierte Lymphome – sowohl NHL als auch MH – zahlreiche klinische Eigenschaften. Charakteristisch sind ein meist aggressives Wachstum, ein bei Diagnose meist fortgeschrittenes Stadium mit häufig extranodalen Manifestationen, ein geringeres therapeutisches Ansprechen, eine hohe Rezidivrate sowie eine insgesamt ungünstige Prognose (Levine 2000).

Die Therapie maligner Lymphome ist auch heute 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 eigenständige Entität, obwohl er eigentlich nicht zu den malignen Lymphomen zählt. Niedrig-maligne (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 weit 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 weiter klassifiziert werden. Ein kleiner Teil der NHL (1-3 %) wird als Primary Effusion- oder 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. Ob sich auch das klinische bzw. pathologische Spektrum der NHL durch ART wandelt, ist derzeit noch offen. Wahrscheinlich nimmt aber der Anteil der Burkitt-Lymphome zu, immunoblastische Lymphome werden dagegen seltener.

Klinik

Leitsymptom sind Lymphknotenschwellungen. Die Lymphome sind derb, nicht oder schwer verschieblich und indolent. Ein großer Teil der Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Stadien der Lymphomerkrankung. 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) exstirpiert werden. Die bloße Punktion eines Lymphknotens reicht oft nicht aus, um den Subtyp zu bestimmen.

Wichtig ist, dass das Material an ein pathologisches Labor mit besonderer Erfahrung geschickt wird (hiv.net vermittelt gerne Adressen!). 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, sofern sie nicht aus einer Referenzpathologie stammt, gestrost angezweifelt werden, da sich hinter T-Zell-Infiltraten eine Vielzahl anderer (meist infektiöser) Erkrankungen verbergen kann.

Alle Patienten mit NHL sollten zügig ein „Staging“ im Sinne der Ann-Arbor-Klassifikation bekommen (Tab. 2a und 2b).

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

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 2b. Jedes Stadium wird in A- und B-Kategorien unterteilt.

A	bei Fehlen definierter Allgemeinsymptome
B	bei folgenden definierten Allgemeinsymptomen: <ol style="list-style-type: none"> a) unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten und/oder b) unerklärtes persistierendes oder rekurrendes Fieber mit Temperaturen über 38°C und/oder c) starker Nachtschweiß

Nach zwei Zyklen Chemotherapie sollte ein Restaging den Therapieerfolg 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 weit hin akzeptierte) Vorgehen einen Vorteil bringt, ist allerdings nie in kontrollierten Studien gezeigt worden.

Zu weiteren Details können auch die Behandlungsgrundsätze der DAGNÄ (<http://www.hiv.net/link.php?id=259>) hinzugezogen werden.

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 vertrödeln. 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. 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.

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 Patientenstatus, 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.

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 durchgezogen, 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 oft zu beobachtende B-Zell-Depletion (Miles 2005) zurückzuführen sein, die sich bei schwerem T-Zell-Defekt besonders ungünstig auswirken könnte.

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). Auch unsere eigene prospektive, multizentrische Kohortenstudie konnten die im AMC 010-Trial beobachteten Komplikationen nicht bestätigen (Wyen 2008). Bei insgesamt 164 Patienten mit NHL-Diagnose seit 2005, deren Chemotherapie in 53 % der Fälle Rituximab enthielt, zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil durch Rituximab. Dieser Vorteil war auch bei deutlich immunsupprimierten Patienten zu beobachten. Bislang kam es zu 9 infektionsbedingten Todesfällen, von den betroffenen Patienten hatten allerdings nur 3 Rituximab erhalten. Wie in den obigen zitierten Studien wurden unter R-CHOP in etwa 70 % der Fälle komplette Remissionen erzielt, eine im Vergleich zu früheren Studien deutliche Verbesserung.

Nach unserer Auffassung sollte Rituximab deshalb auch HIV-Patienten mit CD20-positiven Lymphomen eingesetzt 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). Die Raten kompletter Remissionen in diesen Studien 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 inzwischen möglich – ein früher fast undenkbares Szenario. Hohe, myeloablative Chemotherapie-Dosen in Kombination mit ART werden erstaunlich gut toleriert (Gabarre 2000+2004, Kang 2002, Re 2003, Krishnan 2005). 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-assoziiertes NHL war anfänglich nicht eindeutig oder nur moderat (Levine 2000, Matthews 2000). Inzwischen gibt es jedoch zahlreiche neuere Studien, die ausnahmslos eine deutlich verbesserte Prognose durch ART zeigten (Antinori 2001, Besson 2001, Ratner 2001, Hoffmann 2003, Navarro 2003, Vaccher 2003). Neben der Überlebenszeit waren teilweise auch das krankheitsfreie Überleben, die Ansprechraten und sogar die Verträglichkeit der Chemotherapie verbessert. Es besteht 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. Je nach Resistenzlage ist allerdings zu überlegen, ob nicht AZT (Myelotoxizität!) und D4T/DDI (Polyneuropathie, insbesondere bei Kombination mit Vincristin!) ersetzt werden können. 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). Nach unserer Meinung ist dies 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 sollte die Niere sorgfältig überwacht werden. Über mögliche Interaktionen von PIs und NNRTIs mit Cyclophosphamid und anderen Zytostatika ist nur wenig bekannt. Zumindest bei Doxorubicin scheinen sie sich allerdings in Grenzen zu halten (Toffoli 2004).

Bei therapienaiven Patienten ohne Hinweise auf Resistenzen und renale Vorschäden favorisieren wir eine Kombination aus Tenofovir, 3TC/FTC und einem NNRTI. Diese wird recht gut vertragen und hat eine niedrige Pillenzahl und ein geringes Interaktionsrisiko. Nachteil NNRTI-haltiger Kombinationen ist, dass wahrscheinlich das Resistenzrisiko höher ist, wenn zum Beispiel aufgrund einer Mukositis die ART mehrfach unterbrochen werden muss. Sofern ein geboostertes PI-Regime favorisiert wird, sollten die PI-Spiegel regelmäßig bestimmt werden.

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, Ifosfamid, 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 Patienten mit 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: Sind eine relativ neue Entität bei HIV-Patienten. Plasmablastische Lymphome gehören wahrscheinlich zu den diffus großzelligen NHL, haben jedoch einen ganz eigenen Immunphänotyp, der meist einer Postkeimzentrumszelle entspricht – Marker für das B-Zell-Antigen CD20 sind negativ, der Plasmazell-reaktive Antikörper VS38c und auch CD138 sind hingegen positiv (Brown 1998, Teruya-Feldstein 2004). Die Mundhöhle gilt als Prädilektionsstelle (Gaidano 2002), allerdings kommen auch extraorale Manifestationen vor (Chetty 2003). Es besteht eine enge Assoziation mit einer HHV-8-Infektion, aber wohl auch EBV (Riedel 2008). Plasmablastische Lymphome haben wie die Burkitt-Lymphome eine sehr hohe Proliferationsrate und wachsen hochaggressiv. Neuere Daten zeigen, dass sich die früher sehr schlechte Prognose durch ART deutlich gebessert hat (Teruya-Feldstein 2004, Lester 2004, Riedel 2008). 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). Nach unserer Meinung sollten die Patienten daher eine intensivere Therapie als CHOP erhalten.

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).

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 Mitoguzon 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 rund 100 Fälle beschrieben worden (Gabarre 2000+2004, Re 2003, Krishnan 2005, Serrano 2005, Spitzer 2008), darunter sogar einige allogene SCT (Kang 2002, Bryant 2008). Bei letzteren kann man sich möglicherweise noch einen anderen Effekt zunutze machen: kürzlich 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 Monate unter der Nachweisgrenze (Hutter 2008).

In Deutschland wurden seit 2004 bislang etwa 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 oder das Allgemeine Kran-

kenhaus St. Georg (Vermittlung von Patienten via hiv.net oder hoffmann@ich-hamburg.de jederzeit möglich!).

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504980>
2. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. *Blood* 2001, 98:2339-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=11588028>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11744828>
4. Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004, 101:317-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15241829>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16896005>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11920242>
7. Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV-8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol* 2003, 73: 143-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12827649>
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. Epub 2008 Jan 2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18172004>
9. Brown RS, Campbell C, Lishman SC, et al. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Oncol* 1998, 10:327-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9848336>
10. Bryant A, Milliken S. Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, 14:601-2.
11. Carbone A, Cilia AM, Gioghini A, et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. *Leuk Lymphoma* 2000, 36:447-56.
12. Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997, 97: 515-522.
13. Chadburn A, Hyyek 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15489644>
14. Chetty R, Hlatwayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003, 42:605-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12786898>
15. Clarke CA, Glaser SL. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001, 13:354-359. <http://amedeo.com/lit.php?id=11932904>
16. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexa-methasone and highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002, 94:1492-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11926506>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14770420>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15613351>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10744095>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15377471>
21. Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Br J Haematol* 2002.; 119: 622-628. <http://amedeo.com/lit.php?id=12437635>
22. Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. *Semin Oncol* 2000, 27:390-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950365>
23. 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.
24. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16504964>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15905193>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12824790>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17065000>
28. Hutter G, Nowak D, Mossner M, et al. Treatment of HIV-1 infection by allogeneic CCR5-Delta32/Delta32 stem cell transplantation: A promising approach. *Abstract 719, 15th CROI* 2008, Boston
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11781257>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15914552>
31. 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. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9171066>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11719381>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15388574>
34. 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.

35. Lester R, Li C, Galbraith P, et al. Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of HAART: a report of two cases. *Leuk Lymphoma* 2004, 45:1881-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15223850>
36. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000, 96: 4084-4090. <http://amedeo.com/lit.php?id=11110677>
37. 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. *J Clin Oncol* 2004; 22:2662-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=15226333>
38. Levine AM, Tulpule A, Tesson 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9060550>
39. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950371>
40. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Causes of death among HIV-infected adults in France in 2005 and evolution since 2000. Abstract 976, 13th CROI 2007, Los Angeles.
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15883411>
42. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 2001, 285:1880-1885. <http://amedeo.com/lit.php?id=11308402>
43. Little RF, Pitaluga 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12609827>
44. Matthews GV, Bower M, Mandala S, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. *Blood* 2000, 96:2730-2734. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023505>
45. Miles SA, McGratten M. Persistent panhypogammaglobulinemia after CHOP-Rituximab for HIV-related lymphoma. *JCO* 2005;23:247-8.
46. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-296. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
47. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2003, 32: 347-8.
48. 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; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18457327>
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15016643>
50. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18097233>
51. Porcu P, Caligiuri MA. AIDS-related lymphomas: future directions. *Semin Oncology* 2000, 4:454-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950372>
52. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872995>
53. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11304769>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14581441>
55. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18162120>
56. Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, Redfield RR, Gilliam BL. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:261-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=18353267>
57. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15781340>
58. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17926647>
59. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14581418>
60. Simonelli C, Tedeschi R, Ghognini A, et al. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antineoplastic therapy and highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1022-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15824995>
61. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15084622>
62. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15550484>
63. 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.
64. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18158962>
65. Stebbing J, Mandala 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.
66. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15520070>
67. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15550586>
68. Trümper L, Möller P, Neubauer A. Non-Hodgkin-Lymphome. *Lehrbuch der Klinischen Onkologie* (Hrsg. Hiddemann W, Bartram C, Huber H), Springer Verlag.
69. Tulpule A, Rarick MU, Koltz J, et al. Liposomal daunorubicin in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:457-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398876>
70. Vaccher E, Spina M, Talamini R, et al. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 1556-1564. <http://amedeo.com/lit.php?id=14614680>
71. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 2003, 348:2691-4.
72. Waddington TW, Aboulafia 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15006181>

73. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/fluorouracil, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 1196-205. <http://amedeo.com/lit.php?id=12973843>
74. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16502436>
75. 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.
76. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982, 2:631-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=6125777>
77. Zoufaly A, Stellbrink HJ, an der Heiden M. Insufficient virus suppression during HAART is a strong predictor for the development of AIDS-related lymphoma: German CLINSURV Cohort. Abstract 16, 15th CROI 2008, Boston.

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 bestehen unterschiedliche neurologische Störungen. 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 se-

kundären 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. In einem solchen Fall ist allerdings 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 für Patienten mit PZNSL, unabhängig vom HIV-Status. 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 wurde in den letzten Jahren die Prognose durch Methotrexat-basierte (MTX) Chemotherapien verbessert. Kleinere Studien wiesen darauf hin, dass die alleinige Hochdosis-MTX-Therapie wirksam ist und einen Aufschub der Radiatio bis zum Rezidiv ermöglicht (De Angelis 2001). Ob sich das auf HIV-Patienten übertragen lässt, ist unklar. Zudem ist die Inzidenz des HIV-assoziierten PZNSL inzwischen so stark rückläufig, dass auf absehbare Zeit keine prospektiven Studien zu erwarten sind. Eine eindeutige 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 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 Immunrekonstitution. Unter ART sind dauerhafte Remissionen und Überlebenszeiten von mehreren Jahren realistisch geworden. So wurden sogar unter alleiniger ART mehrere Vollremissionen beschrieben (McGowan 1998, Aboufala 2007). 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 Patienten erreichten eine komplette Remission. Ein Patient lebt inzwischen über sechs Jahre ohne Anhalt für ein Rezidiv

(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 der Patienten starben allerdings nach etwa drei Jahren an einem progressiven, neurologischen Syndrom, das wahrscheinlich in beiden Fällen auf die Spätfolgen der Radiatio zurückzuführen war. Angesichts der besseren Prognose der Patienten ist daher die Strahlen-Toxizität aus unserer Sicht 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 Immunrekonstitution zu erzielen. Bei nur noch bedingt möglicher Immunrekonstitution sollten evtl. zusätzlich immunmodulierende oder antivirale Therapien evaluiert werden. Die teilweise positiven Berichte zu Ganciclovir und Interleukin-2 (Raez 1999, Aboulafia 2002) 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

1. Aboulafia 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.
2. Aboulafia 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18154487>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9042803>
4. Corales R, Taeye A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
5. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2001, 2:309-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=12057111>
6. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous lymphoma. *Ann Intern Med* 1993, 119:1093-1104. <http://amedeo.com/lit.php?id=8239229>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684931>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386807>
9. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950371>
10. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. *AIDS* 1998, 952-954.
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15197806>
12. Patsalides AD, Atac G, Hedge U, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology* 2005, 237:265-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=16100084>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18097233>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357467>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11642021>
16. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS atients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1787-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12891064>
17. 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.
18. Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, Lehmann C, Deckert M, Fatkenheuer G. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. *J Infect.* 2006 Dec 11. <http://amedeo.com/lit.php?id=17169433>

Morbus Hodgkin (MH, Hodgkin's Disease)

Die MH-Inzidenz ist bei HIV-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung um etwa den Faktor 5-15 erhöht. Für bestimmte Subtypen wie dem lymphozytenarmen MH 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-MH eindeutig mit Immunschwäche assoziiert sind, zählt der HIV-MH bislang nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen.

Durch ART scheint die Inzidenz des MH nicht etwa zu sinken, sondern erstaunlicherweise sogar zu steigen (Clifford 2005, Biggar 2006, Engels 2008). In der letzten Zwischenauswertung der deutschen Lymphomkohorte (Wyen 2008) waren 85 % der Patienten mit Morbus Hodgkin zuvor antiretroviral behandelt wurden (NHL nur 45 %), bei 54 % lag die Viruslast zum Zeitpunkt der Hodgkin-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).

Typisch für den HIV-MH sind ein bei Diagnose weit 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 MH 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-MH gilt.

Im Vergleich zum HIV-negativen MH, der zu den am besten therapierbaren Tumoren überhaupt zählt, war die Prognose des HIV-MH früher schlecht, mit medianen Überlebenszeiten von nur 15-20 Monaten (Andrieu 1993, Errante 1999, Levine 2000, Tirelli 1995). Auch das Ansprechen auf Chemotherapien war mäßig. Die Raten für komplette 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 noch nicht erreicht; die Zweijahres-Überlebensrate betrug immerhin 84 % (Hoffmann 2004). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Gruppen (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 Morbus Hodgkin 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 MH 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. ABVD ist die Abkürzung für eine Polychemotherapie mit Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC (Dacarbazin). Die Gabe ist ambulant möglich.

Tabelle 4: ABVD-Regime (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

* ABVD-Schema. Wegen der starken Emetogenität von Dacarbazin sollten immer Antiemetika aus der Gruppe der 5HT₃-Rezeptorblocker wie zum Beispiel Granisetron (Kevatril[®]) oder Ondansetron (Zofran[®]) eingesetzt werden.

Bei HIV-negativen Patienten in fortgeschrittenen Stadien (wie sie bei HIV-MH oft vorliegen) hat sich in den letzten Jahren das eskalierte BEACOPP-Regime der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des Langzeitüberlebens als deutlich effektiver erwiesen. Allerdings ist das BEACOPP-Regime toxischer, und ob sich die positiven Ergebnisse auf den HIV-MH übertragen lassen, ist bisher unklar. BEACOPP scheint allerdings, wie erste Berichte und eigene Erfahrungen zeigen, praktikabel zu sein (Hartmann 2003). Für das Stanford V-Protokoll, für das es ebenfalls viel versprechende Berichte gab (Spina 2002), bestehen in Deutschland nur wenige Erfahrungen.

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 (Studienleitung: Dr. M. Hentrich, München, Vermittlung jederzeit via hiv.net möglich).

Literatur

- Andrieu JM, Rothmann S, Tourani 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8240994>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18434957>
- Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006, 108:3786-91.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15770006>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18435450>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093688>
- Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. *JAMA* 2001, 1736-1745. <http://amedeo.com/lit.php?id=11277828>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12478072>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14504059>
- 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 AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *JAIDS* 2000, 24:444-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11035615>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11475147>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12200356>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15151213>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541452>
- 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. In der „prä-HAART-Ära“ lag die mediane Überlebenszeit bei nur 14 Monaten (Oksenhendler 1996).

Die Pathogenese des MCD ist nur zum Teil verstanden. Die Assoziation zu HHV-8 ist fast obligat, und rund die Hälfte der Patienten leidet an einem Kaposi-Sarkom. Eine Dysregulation des Zytokinmusters, möglicherweise durch virale Interleukine, scheint entscheidend zu sein. Vor allem IL-6 und IL-10 sind in enger Assoziation zur HHV-8-Viruslast erhöht (Oksenhendler 2000). Das Ausmaß der CD4-Zelldepletion variiert deutlich – wir haben Patienten mit normalem Immunstatus und niedriger Viruslast gesehen. Eine „Entartung“ zu malignen Lymphomen (oft HHV-8-assoziierte Subtypen wie Primary Effusion Lymphome) ist häufig. Von 60

MCD-Fällen entwickelten 14 Patienten nach einer medianen Beobachtungszeit von 20 Monaten ein malignes Lymphom (Oksenhendler 2002).

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

Sonografisch zeigt sich eine Hepatosplenomegalie. Im Labor fallen ein erhöhtes CRP, eine Hypergammaglobulinämie sowie die Hypalbuminämie ins Auge. Oft besteht eine deutliche Anämie (mitunter hämolytisch, oft im Rahmen einer Panzytopenie). Die Diagnose wird histologisch aus einem exstirpierten Lymphknoten gestellt – vorausgesetzt, dass der Pathologe weiß, wie ein HIV-assoziiertes multi-zentrisches 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. Möglicherweise werden einige Fälle nie korrekt diagnostiziert. Bei einem schubweisen Verlauf mit B-Symptomatik, Splenomegalie, hohen 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.

Therapie

Bei einem HIV-assoziierten 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 neue-

ren Datenlage ist aus unserer Sicht jedoch inzwischen der monoklonale Antikörper Rituximab Mittel der Wahl (siehe unten).

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). Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt, aber wahrscheinlich eliminiert Rituximab einen Großteil der B-Zellen, die von HHV-8 vorwiegend in der Mantelzone des Lymphknotens infiziert werden.

Mindestens zwei größere Studien kamen in den letzten Monaten 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-Viruslast sanken jeweils unter Rituximab.

Gegeben wird Rituximab in der Dosis von 375 mg pro m² Körperoberfläche, einmal wöchentlich über jeweils 4 Wochen. Wir steigern die Dosis sehr langsam über mehrere Stunden und verteilen die erste Gabe über drei Tage, analog zu einigen CLL-Protokollen. Auf eine sehr gute Hydratation ist zu achten. Die Krankenkasse sollte vorher kontaktiert werden, da Rituximab sehr teuer und für den MCD nicht zugelassen ist. Bislang haben wir bei drei Patienten gute Erfahrungen gemacht. Rituximab wurde sehr gut vertragen, ein Tumorlysesyndrom wurde bislang nicht beobachtet. Hauptkomplikation scheint eine Reaktivierung eines Kaposi-Sarkoms durch Rituximab zu sein, dass wohl in etwa 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 von Rituximab 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).

Neben Rituximab gibt es noch andere Ansätze, für die zumindest Fallberichte oder kleiner Fallserien existieren. Sie sollen im Folgenden kurz besprochen werden.

Virustatika: wegen der HHV-8-Assoziation wurden einige antivirale Substanzen versucht, darunter auch zumindest bei einem Patienten mit Erfolg Ganciclovir (Casper 2004). Wir selbst haben bei zwei Patienten Besserungen unter Valganciclovir beobachtet. Dagegen blieben Foscarnet oder Cidofovir in anderen Fällen ohne Benefit (Coty 2003, Senanayake 2003, Berezne 2004). Völlig unklar ist bislang, wie lange Virustatika gegeben werden müssen. Bei einer klinischen Remission unter Valganciclovir würden wir eine Dauertherapie favorisieren und Auslassversuche nur bei intolerablen Nebenwirkungen unternehmen.

Chemotherapie: 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.

Thalidomid: Ein neuer Ansatz ist Thalidomid, das die Zytokin-Dysregulation bzw. die inflammatorische Komponente unterdrücken soll und für dessen Wirkung es Fallbeispiele gibt (Lee 2003, Jung 2004). 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). Aus Japan gibt es Daten von sieben HIV-negativen Patienten, die erfolgreich mit IL-6-Rezeptor-Antikörpern behandelt wurden (Nishimoto 2000). Diese Antikörper befinden sich in Europa bei HIV-negativen Patienten mit Morbus Castleman bereits in klinischer Erprobung, valide Daten liegen allerdings noch nicht vor. Steroide haben beim MCD keinen Effekt.

Splenektomie: in schweren Fällen kann sie sinnvoll sein. 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). Worauf dies zurückzuführen ist, weiß man allerdings bislang nicht. Spekuliert wird über eine Drosselung der IL-6-Produktion und darüber, dass durch die Splenektomie ein großes HHV-8-Reservoir entfernt wird.

Literatur

1. Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2007;110:4132-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=18024800>
2. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007;147:836-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18087054>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228826>
4. Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of didofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2004, 103:4368-9.
5. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004, 103:1632-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=14615380>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16341862>
7. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. *Cancer* 1956, 9: 822-830.
8. Corbellino M, Bestetti G, Scalomagna 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.
9. Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castlemans disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA
10. 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.
11. 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.
12. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castleman Disease (HIV-MCD). *Castlema B-ANRS 117 Trial*. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.
13. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004, 75:176-7.
14. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006, 76:269-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=16451402>
15. Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castleman's disease with HAART in two HIV-infected patients. *J Infect* 2000, 40:90-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=10762119>
16. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73: 48-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12701121>
17. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman's disease. *Blood* 2003, 102:2786-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12842986>
18. Marrache F, Larroche C, Maimin N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castleman's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. *AIDS* 2003;17:1409-10.

19. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95:56-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=10607684>
20. Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Int J STD AIDS* 2003;14:61-2.
21. 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 Castleman disease. *Blood* 2002, 99:2331-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11895764>
22. 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 castelman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000, 96:2069-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10979949>
23. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996, 10:61-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8924253>
24. Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 2001, 66:148-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11421297>
25. Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, et al. Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. *J Med Virol* 2003; 71: 399-403. <http://amedeo.com/p2.php?id=12966545>
26. Sprinz E, Jeffman M, Liedke P, et al. Successful treatment of AIDS-related Castleman's disease following the administration of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Ann Oncol* 2004, 15:356-8.
27. Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during HAART for AIDS. *N Engl J Med* 1999, 340:1923-4.

16. 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 bei vielen Nicht-AIDS-definierenden Malignomen (Non-ADM) ist eine erhöhte Inzidenz zu beobachten. Das Risiko für Non-ADM insgesamt ist für HIV-Patienten etwa 2-3-fach gegenüber der nicht infizierten Bevölkerung erhöht (Goedert 1998, Frisch 2001, Herida 2003).

Bei einigen Erkrankungen wie dem Morbus Hodgkin (siehe *Maligne Lymphome*, Seite 483) und dem Analkarzinom ist die erhöhte Inzidenz so offensichtlich, dass gefordert wird, sie als AIDS-definierende Erkrankungen einzustufen. So wird das relative Risiko für Analkarzinome auf 30-40 gegenüber der Normalbevölkerung geschätzt (Goedert 2000, Frisch 2001, Clifford 2005).

Non-ADM machen heute etwa ein Drittel aller malignen Erkrankungen bei HIV-Patienten aus. Sie sind damit etwa so häufig wie maligne Lymphome und das Kaposi-Sarkom (Engels 2006). Non-ADM sind folglich auch ein signifikanter Mortalitätsfaktor bei HIV-Patienten. Sie führen inzwischen zu mehr Todesfällen als die ADM. In der D:A:D-Studie, einem Zusammenschluss von insgesamt 11 großen Kohorten (23.441 HIV-Patienten, prospektiv seit 1999), waren 15,5 % von insgesamt 1.246 Todesfällen auf Non-ADM zurückzuführen, gegenüber 9,0 % durch ADM (D'Arminio-Monforte 2007). In Frankreich waren in 2005 über 16 % aller HIV-Todesfälle auf Non-ADM zurückzuführen, die damit mehr zur Mortalität beitrugen als zum Beispiel Hepatitis C oder kardiovaskuläre Erkrankungen (Lewden 2007). Der Anteil hat in den letzten Jahren noch zugenommen (siehe Abbildung 1).

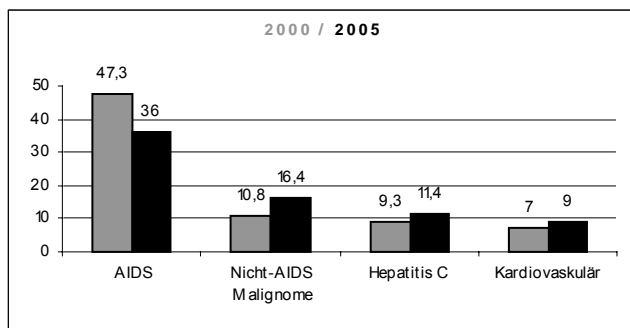


Abbildung 1: Die vier häufigsten Todesursachen bei HIV-Patienten in Frankreich im Jahr 2000 (grau, n=964) und im Jahr 2005 (schwarz, n=937). Zahlen nach Lewden 2007.

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. 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, Hodenkarzinome und Lippenkarzinom.

Allerdings erklärt die Immunschwäche sicher nicht alles. Auch Lebensstil (Nikotinkonsum, 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 (Bedimo 2004). 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).

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 (Caussy 1990, 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 HPV-18 haben ein besonders hohes onkogenes Potential, bei ihnen besteht ein deutlich 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. 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).

Die Inzidenz von Analkarzinomen scheint zuzunehmen: In einer Studie aus San Francisco (Diamond 2005) stieg die Rate 1996-2000 gegenüber 1991-1995 um das Dreifache. Gegenüber der Normalbevölkerung war das Risiko für invasive Analkarzinome bei männlichen Patienten nach 1996 um das 300-fache erhöht. Allerdings: Was in San Francisco gilt, ist nicht unbedingt auf Europa übertragbar. In einer britischen Kohorte fand sich keine signifikante Zunahme der Inzidenz, obgleich auch hier das relative Risiko für Analkarzinome gegenüber der Normalbevölkerung in den letzten Jahren fast bei 200 lag (Bower 2005).

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 kontinenserhaltend operiert, eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie ist nicht notwendig. Größere Läsionen werden dagegen mit einer kombinierten Radiochemotherapie (Mitomycin 10 mg/m^2 an Tag 1 und 29 und 5-FU 1000 mg/m^2 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 in onkologischen Abteilungen 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).

Behandlung der Vorstufen, Vorsorge

Da in der Regel zwischen AIN und der Manifestation des Analkarzinoms mehrere Jahre vergehen, ist eine frühe Behandlung wichtig. 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). Kondylome sollten ebenfalls vom Proktologen beseitigt werden (u. a. Elektrokoagulation, Kryotherapie). Auch hier ist eine alleinige topische Therapie mit dem Immunmodulator Imiquimod (Aldara[®]-Creme) möglich, die Effekte sind bei HIV-infizierten Patienten allerdings häufig weniger eindrucksvoll als bei nicht infizierten Personen. Als Nachbehandlung wird durch Imiquimod das Rezidivrisiko allerdings wohl doch deutlich gesenkt. 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.

Für die Früherkennung des Analkarzinoms wird in Deutschland derzeit ein Vorsorgeprogramm aufgebaut (Kreuter 2005). Von einigen Experten wird inzwischen sogar gefordert, jährlich peri- und intraanale Abstriche zu machen. Allerdings scheint es derzeit noch zu früh, um eine Vorsorge generell für alle HIV-infizierten Patienten empfehlen zu können (Chiao 2006). Ob sich die Erfolge einer HPV-Vakzine, die sich beim Zervixkarzinom als protektiv für intraepitheliale Neoplasien und per-

sistierende HPV-Infektionen erwiesen hat (Harper 2006), ohne weiteres auf Analkarzinome übertragen lassen, ist ebenfalls noch unklar.

Hodentumore

Hodentumore sind die häufigste Krebsart bei Männern zwischen 20 und 35. Bei HIV-Patienten treten sie wahrscheinlich noch häufiger auf, und das relative Risiko ist im Vergleich zur alters-gemachten Allgemeinbevölkerung etwa 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/μl, mit allerdings großer Spannweite. Die Prognose war insgesamt sehr gut, in einer Matched-Pair-Studie war sie nicht schlechter als in HIV-negativen Kontrollen (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. Die Behandlung sollte ein onkologisch bewandertes Urologe in Zusammenarbeit mit einem HIV-Spezialisten vornehmen.

Bronchialkarzinome

Bei Männern ist das Bronchialkarzinom (BC) die häufigste zum Tode führende Krebsart, bei Frauen liegt es bereits an dritter Stelle. Bei HIV-infizierten Patienten scheint das Risiko zu steigen.

In einer englischen Kohorte, in der das relative Risiko in der „prä-HAART-Ära“ noch ungefähr auf dem Niveau der Normalbevölkerung lag, ist das relative Risiko in den letzten Jahren auf den Faktor 8 angestiegen (Bower 2003). In anderen Kohorten liegt das relative Risiko zwischen 3-10 (Engels 2006, Cadranel 2006). In Frankreich waren Tumoren des Respirationstraktes immerhin an 5 % aller Todesfälle bei HIV-Patienten beteiligt (Bonnet 2004).

Die Gründe für den Anstieg der Inzidenz dürften zumindest zum Teil relativ banal sein: Erstens leben HIV-Patienten länger und haben somit deutlich mehr Zeit, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, und zweitens rauchen HIV-Patienten mehr als nicht infizierte Menschen, in einigen Ambulanzen sind es 60-70 %. Man sollte sich mit den Patienten heute 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 meist kein schwerer Immundefekt vorliegt, werden zunehmend 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. All diese Faktoren könnten die durch Rauchen ent-

standenen Schäden begünstigen bzw. verschlimmern. HIV-Patienten scheinen insgesamt gegenüber Karzinogenen empfindlicher zu sein (Engels 2006, Kirk 2007, Chaturvedi 2007).

Diagnostisch-therapeutisch gilt wie bei HIV-negativen Patienten, dass nur die Patienten eine Chance haben, deren Bronchialkarzinom früh erkannt wird. Die Symptome sind unspezifisch, und wenn sie auffallen, ist es meist zu spät. Bei HIV-Patienten wird die Diagnose nur selten rechtzeitig gestellt (Brock 2006).

Patienten in frühen Tumor-Stadien sollten möglichst in kurativer Intention operiert werden, Chemotherapien gewähren dagegen nur einen kurzen Aufschub um einige Monate. Die mediane Überlebenszeit liegt den meisten Kohortenstudien zufolge nur bei 4-7 Monaten (Tirelli 2000, Spano 2004, Powles 2003, Cadranel 2006). Die Prognose ist somit bei HIV-Infizierten noch schlechter als bei nicht infizierten Personen - mit Zweijahres-Überlebensraten von etwa 10 % (Biggar 2005, Brock 2006, Lavole 2006). Die Höhe der CD4-Zellen scheint dabei kaum einen Einfluss zu haben (Hakimian 2007).

Sofern eine Chemotherapie indiziert ist, sollte bei einem HIV-Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) in sonst gutem Zustand eine Standardtherapie aus Cis- oder Carboplatin plus entweder einem Taxan (Paclitaxel), Gemcitabine oder Navelbine begonnen werden. Diese Kombinationen erzielen bei HIV-negativen Patienten mit NSCLC relativ ähnliche Ansprechraten. Bei HIV-Patienten gibt es kaum Studien zu einer bestimmten Therapie. Carboplatin/Gemcitabine scheinen ganz gut vertragen zu werden (Bridges 2008). In der Second Line kommen auch neue Substanzen wie 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 intensive Therapien anlässlich autologer Stammzelltransplantationen (bei AIDS-NHL) kein prinzipielles Problem mehr darstellen, sollte sich die Behandlung möglichst an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren. Bei schlechtem Zustand des Patienten kann eine gut verträgliche Kombination aus Gemcitabine und Navelbine versucht werden, die zumindest bei einigen Patienten für kurze Zeit die Progression aufhält.

Literatur

1. Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989-2002. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1380-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15494916>
2. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J AIDS* 2005;39:293-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15980688>
3. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gerard L, Lemann M, Maylin C. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2005, 48:1176-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=15906137>
4. Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004, 101:317-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15241829>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12556691>
6. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J AIDS* 2004, 37:1563-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577408>
7. 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; <http://amedeo.com/lit.php?id=18201795>
8. Brock MV, Hooker CM, Engels EA, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J AIDS* 2006, 43:47-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=6936558>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17071836>

10. Caussy D, Goedert JJ, Palefsky J, et al. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal epithelial abnormality in homosexual men. *Int J Cancer* 1990, 46:214-219. <http://amedeo.com/lit.php?id=2166710>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17197812>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16779751>
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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18202423>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15770006>
15. D'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal aids-defining and non-aids-defining malignancies: results from the D.A.D Study. *Abstract 84*, 14th CROI 2007, Los Angeles.
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15849533>
17. Engels EA, Brock MV, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006, 24:1383-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16549832>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16868446>
19. Fizzazi K, Amato RJ, Beuzeboc P, et al. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2001, 92:1460-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11745223>
20. 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.
21. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001, 285:1736-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11277828>
22. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998, 358:1833-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9652666>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17548695>
24. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol*. 2000, 27:390-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950365>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15486744>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17409796>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16631880>
28. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003, 21:3447-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12972519>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17554710>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15793509>
31. Lavole A, Wislez M, Antoine M, et al. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer* 2006, 51:1-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=16300854>
32. 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.
33. Melbye M, Cote TR, Kessler L, et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 1994, 343:636-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7906812>
34. Niaura R, Shadel WG, Morrow K, et al. Human immunodeficiency virus infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 808-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11017836>
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16103772>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9525432>
37. Piketty 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12639077>
38. Powles T, Bower M, Daugaard G, et al. Multicenter study of HIV-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003, 21:1922-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12743144>
39. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15083180>
40. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12888811>
41. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21:1957-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=17721103>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15299182>
43. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18156992>
44. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10649248>
45. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15478076>

Teil 4

HIV-Medizin praktisch

17. Checkliste: Der neue HIV-Patient

Philip Aries und Bernhard Schaaf

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.
- Familienanamnese? (z.B. Diabetes mellitus)
- Tuberkulosekontakt?

Begleiterkrankungen

- Welche Vorerkrankungen, welche Begleiterkrankungen bestehen?
- Hatte der Patient andere STDs? Anamnestisch Pneumonien, Zoster, Soor?
- Welche Medikamente werden regelmäßig/gelegentlich eingenommen?

Sozial

- Welchen sozialen Hintergrund hat der Patient?
- Welcher Arbeit geht er nach? Welche Verpflichtungen hat er? Was sind seine Prioritäten?
- 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?

Das Labor

- Bestätigung der HIV Infektion: Kontrolle der Antikörper mit Western-Blot
- Plasma HIV-RNA
- Resistenztest (Genotyp) mit HIV-Subtypbestimmung
- Absolute CD4-Zellzahl und CD4/CD8 Quotient (weniger Fluktuation)
- Optional HLA B*5701 (positiv: Abacavir kontraindiziert wegen HSR)
- Großes Blutbild: Bei 30-40 % unbehandelter HIV-Patienten besteht eine Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie. Kontrolle alle 3-6 Monate auch bei asymptomatischen Patienten und unter ART
- Elektrolyte, Kreatinin, GOT, GPT, γ GT, AP, LDH, Lipase,
- Nüchtern-Blutzucker (Cave metabolische Nebenwirkungen unter ART)
- Nüchtern Lipidprofil als Baseline-Bestimmung (ges Chol, LDL, HDL, TG)
- Kreatinin, kalkulierte Krea-Clearance und Urinstatus (z.B. Proteinurie bei HIV-assoziierten Nephropathie, Glukosurie bei Diabetes mellitus)
- Hepatitis-Serologie: A, B und C (Koinfektion? Impfkandidaten?)
- Lues Serologie: TPPA-Test (Koinfektion?)
- Toxoplasmose-Serologie: IgG-negativ: Prävention (Kein rohes Fleisch, Hygiene bei Katzenklo). Wenn positiv: medikamentöse Prophylaxe bei < 200 CD4-Zellen/ μ l
- CMV-Serologie: IgG-negativ: Prävention (safe sex), Transfusion CMV-negativer Konserven. IgG-positiv: bei < 100 CD4-Zellen/ μ l Funduskopie
- Varizellen-IgG Serologie (postexpositionell: siehe Impfkapitel, Seite 525)

Die Untersuchungen

- Körperliche Befunderhebung (auch Größe/Gewicht: BMI) einschließlich orientierender neurologischer Untersuchung (u. a. mit Vibrationsempfinden und Mini Mental Test)
- 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 (Rolle der T-cell Interferon γ release assays – TIGRAs; siehe Tuberkulose-Kapitel).

- Röntgen-Thorax. Kontrovers, sinnvoll wohl nur bei positivem Tuberkulin-Hauttest oder Hinweis für Erkrankungen der Thoraxorgane
- Sonografie Abdomen. Unschädliche, aussagekräftige Untersuchung als Baselinebefund, in den gängigen Leitlinien aber nicht erwähnt
- EKG, Lungenfunktionstest. Einfache Tests zum Ausschluss kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen
- Bei Frauen PAP-Abstrich: bei Erstdiagnose und jedes Jahr (1,7-fach erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko)
- Bei homosexuell aktiven Männern wird von einigen Experten ein analer PAP-Abstrich alle 1-3 Jahre empfohlen (erhöhtes Risiko für Analkarzinome)
- Insbesondere bei < 100 CD4-Zellen/ μ l Funduskopie (ophthalmologisches Konsil) zum Ausschluss aktiver CMV-Retinitis oder Narben. Auch bei gutem Immunstatus sinnvoll (Foto-Dokumentation als Baseline)
- Ernährungsberatung, bzw. Malnutrition behandeln
- Impfungen überprüfen (HAV, HBV, Pneumokokken; siehe Impfkapitel, Seite 525)
- Prüfen der Notwendigkeit von OI-Prophylaxen
- Prüfen der Indikation einer antiretroviralen Therapie

18. 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 $200/\mu\text{l}$, 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	Basisdiagnostik: 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 (spezielles Medium, ggfs. Typisierung) nicht vergessen!, Biopsie)	Gonorrhoe (eitrig) Granuloma venerum (Chlamydia trachomatis, bei chronischem Verlauf lokal destruiierend!) Analfissur Hämorrhoidalleiden (cave Alibidiagnose!) Enterobiasis (v. a. Juckreiz im Vordergrund) Anale Psoriasis (Glutaealfalte mitbetroffen)
	Erweiterte Diagnostik: Lues-Serologie, Serologie auf Chlamydia trachomatis Anale Sonographie (ggfs. Endosonographie) CT des Beckens (Lymphknoten, Wandverdickung des Rektums, Abszess) Fisteldarstellung mit Gastrografin	Lueticcher 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)
		Niedrige CD4-Zellen: CMV-Ulzera, nekrotisierender Herpes analis

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Anämie	<p>Basisdiagnostik:</p> <p>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, Hämoocult</p> <p>Erweiterte Diagnostik:</p> <p>Sonografie, ÖGD (Blutung, atrophische Gastritis), Koloskopie Coombs-Test, Hämoglobinelektrophorese Knochenmarkaspiration/Stanze</p>	<p>Medikamentös (z. B. AZT, Pyrimethamin, Isoniazid, Ganciclovir, Ribavirin) Gastrointestinale und gynäkologische Blutung (Fe ↓, Ferritin ↓) Infekt- und Tumoranämie (Fe ↓, Ferritin ↑) Morbus Castleman Mangel-, Fehlernährung</p> <p>Niedrige CD4-Zellen:</p> <p>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:</p> <p>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:</p> <p>Koloskopie, Gastroskopie mit duodener Biopsie (Sprue, MAC) und Duodenalsaft (Lamblien) H2-Atemtest (Lactose, Fructose, Sorbit, ggf. Glukose zum Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms)</p>	<p>Infektiöse Gastroenteritis (s. Erregerdiagnostik) Medikamentös (alle PIs, aber auch NRTIs, Tenofovir, Antibiotika (pseudomembranöse Colitis!), orales Ganciclovir) HIV-assoziierte Diarrhoe (keine oder unwirksame ART) Laktoseintoleranz (>90% bei Schwarzafrikanern, 10-15% in Mitteleuropa) Intestinale Fehlbesiedlung (meist postoperativ) Chronisch entzündliche Darmerkrankung Chologene Diarrhoe</p> <p>Niedrige CD4-Zellen:</p> <p>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, evtl. Ösophagus-Bariumbreischluck oder Gastrografindarstellung (bei V. a. Fistel oder Divertikeln) Ösophagusmanometrie (Amotiler oder hypermotiler Ösophagus)</p>	<p>Refluxösophagitis Ösophaguskarzinom Divertikel 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) Blutbild, Röntgen-Thorax, EKG (Infarktzeichen), RR-Messung (hypertensive Entgleisung)</p> <p>Erweiterte Diagnostik: Blutgasanalyse (pO₂, SO₂, Säurebasenstatus) Lungenfunktion (FEV₁, 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!), 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 Organ-symptomatik (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 mykobakterielle Erkrankungen Immunrekonstitutionsphänomen nach ART-Beginn Kryptokokkose, Leishmaniose</p>
Geschmacksveränderung	<p>Orale Inspektion Serumeisen, Ferritin, Vitamin B12 im Serum Alkohol? Medikamente?</p>	<p>Soorstomatitis Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom) Vitamin B12 Mangel (Hunter-Glossitis) Medikamentös (z. B. Ritonavir, Clarithromycin)</p>
Gewichtsverlust	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Durchfall, Dysphagie, Erbrechen, Fieber, Ernährung – Diät? Fehlnahrung? 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, Hämoccult, ggf. CT-Thorax, -Abdomen, ÖGD, Koloskopie, Knochenmarkpunktion) Cave: Abgrenzung von atrophischer Lipo-dystrophie</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, PCPI, selten viral oder mykotisch) oder alveoläre Pneumonie (fast immer bakteriell)</p>
Ikterus	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Medikamente, ART, Virusexposition, Begleitsymptome (Koliken, 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><u>Intrahepatische Cholestase :</u> Akute virale Hepatitis, direktes und indirektes Bilirubin erhöht</p> <p>Toxische Hepatitis, direktes und indirektes Bilirubin erhöht (Nevirapin, Abacavir, Tiplranavir, 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 (Gen-test möglich)</p> <p>Lues II</p> <p>Fortgeschrittene Leberzirrhose (direktes und indirektes Bilirubin erhöht)</p> <p><u>Extrahepatische Cholestase :</u> 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, Hämoglobinoopathien, 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) Ggf. Schwangerschaftstest 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, M. Castleman</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Nachtschweiß	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Dauer, febril, Gewichtsverlust, antiretrovirale Therapie) Alkohol- und Drogenanamnese (Entzug?) Hinweise auf Infekt? Untersuchung der Lymphknoten Blutbild, CRP, klinische Chemie Röntgenthorax, Abdomensonografie</p> <p>Erweiterte Diagnostik: CT- oder MRT-Thorax und Abdomen Lymphknotenbiopsie oder –exzision</p>	<p>B-Symptomatik (v. a. NHL, M. Hodgkin, M. Castleman) Lues II Retrovirales Syndrom bei ART-Pause Tuberkulose Malaria Entzugssymptomatik</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Nicht kontrollierte HIV-Infektion, diverse Ols</p>
Ödeme	<p>Basisdiagnostik: Anamnese (Verteilung, Zeitpunkt des Auftretens) Klinische Untersuchung (Varikosis, Verteilung der Ödeme, Ascites?), RR-Messung BB, GOT, GPT, γ-GT, Alb, Krea, HN, TSH, Urin-Sticks (Proteinurie?)</p> <p>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)</p>	<p>Leber/Niereninsuffizienz Allergien Herzinsuffizienz Hypothyreose Medikamente (Steroide, Glitazone, Wachstumshormon) Lymphödem Quincke-Ödem Nephrotisches Syndrom Tiefe Bein-, Armvenenthrombose Morbus Castleman</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: Enteraler Eiweißverlust (z. B. KS, chronische Colitis, MAC) Katabolismus bei Wasting-Syndrom</p>
Parästhesien	<p>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</p> <p>Erweiterte Diagnostik: CT oder MRT des jeweiligen Abschnitts der Wirbelsäule (Wurzel-, Myelonkompression durch Malignom, Bandscheibenprolaps, Osteochondrose, Abszess) Nervenleitgeschwindigkeitsbestimmung Nervenbiopsie Ggf. Liquorpunktion</p>	<p>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)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen: HIV-assoziierte Polyneuropathie CMV-Myelitis</p>

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Sehstörungen	<p>Anamnese (Qualität, Dauer, passager oder persistierend?, Medikamente)</p> <p>Orientierende Untersuchung (ein Auge betroffen, Gesichtsfeld (homonym oder heteronym))</p> <p>Immer zügig Funduskopie!</p> <p>Perimetrie, Augendruckmessung</p> <p>Ggf. kraniales CT oder MRT (N. opticus, occipitale Hirnrinde)</p>	<p>Glaukom, multiple Sklerose</p> <p>Ethambutol</p> <p>Lues (Gummen?, Retinitis)</p> <p>Hirninfarkte durch Kokain</p> <p>Hirnblutung oder –ischämie</p> <p>Migraine accompagnée</p> <p>Hypophysenadenom</p> <p>Diabetische Retinopathie</p> <p>Netzhautablösungen</p> <p>Niedrige CD4-Zellen:</p> <p>CMV-Retinitis</p> <p>Toxoplasmose-Retinitis oder zerebrale Toxoplasmose</p> <p>PML, Kryptokokkenmeningitis, HIV-Enzephalopathie, andere virale Infektionen (HSV, VZV)</p> <p>Zerebrales Lymphom</p>
Thrombopenie	<p>Basisdiagnostik:</p> <p>Anamnese (ART?, Befunde vor HIV-Infektion, akute Infektsymptomatik, Herzklappe, Gefäßprothese)</p> <p>Abdomensonografie (Milz, Leber)</p> <p>Medikamentenanamnese</p> <p>Erweiterte Diagnostik:</p> <p>Knochenmarkspunktion</p>	<p>Immunthrombozytopenie</p> <p>Leberzirrhose</p> <p>Passagere Thrombopenie im Rahmen eines akuten Infektes</p> <p>Medikamentös, z. B. Chemotherapie, Interferon, Heparin (HIT!)</p> <p>Endoprothesen (Herzklappe?, Gefäßprothese?)</p> <p>Niedrige CD4-Zellen:</p> <p>HIV-assoziierte Thrombopenie</p> <p>Knochenmarkinfiltration (z. B. NHL, MAC, Leishmaniose)</p>

19. Impfungen bei HIV-Patienten

Dirk Albrecht und Thomas Weitzel

Morbidität und Mortalität vieler impfpräventabler Infektionen sind bei HIV-Patienten erhöht. Allerdings haben HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für Impfnebenwirkungen und Impfversagen. 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 (s. Kapitel *Checkliste: Der neue HIV-Patient*, Seite 485). Bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt sind viele Impfungen oft nicht erfolgreich oder gar kontraindiziert. In diesen Fällen sollte stattdessen der Impfschutz von Kontaktpersonen komplettiert, über Expositionsmöglichkeiten aufgeklärt und bei manchen Erkrankungen passiv immunisiert werden. Nach Anstieg der CD4-Zellen unter ART sollten Indikationen überprüft und Impfungen ggf. wiederholt werden.

Abschätzung der Schutzwirkung

Je schlechter der Immunstatus ist, desto geringer ist die zu erwartende Schutzwirkung. Als Daumenregel gilt:

- bei CD4-Zellen $<300/\mu\text{l}$ ist die Impfantwort reduziert,
- bei CD4-Zellen $<100/\mu\text{l}$ ist kein Impferfolg zu erwarten (Rousseau 1999).

Bei einem Anstieg der CD4-Zellen auf über $200/\mu\text{l}$ ist eine Wiederholung von Impfungen sinnvoll. Allerdings beeinflussen neben der aktuellen CD4-Zellzahl auch der Nadir sowie die Höhe der Viruslast den Impferfolg (Lederman 2003). Die Anamnese sollte weitere Faktoren umfassen, die den Nutzen einer Impfung beeinflussen:

Bisheriger Schutz

- Durchgemachte Infektionen
- Frühere Impfungen (Cave schlechtere Impfantwort bei schlechtem Immunstatus, ggf. Titerkontrollen)

Infektionsrisiko

- Sexualanamnese
- Kontakte zu Erkrankten
- Kontakte zu Kindern
- Reisen

Abschätzung des Impfrisikos

Nach Impfungen wird häufig ein transients Anstieg der Viruslast beobachtet (u. a. Tetanus, Pneumokokken, Influenza, HBV). Er ist Ausdruck einer Stimulation des zellulären Immunsystems, der Peak liegt bei einer bis drei Wochen nach der Impfung. Daher sollte innerhalb von vier Wochen nach Impfungen keine Routine-Viruslast bestimmt werden. Klinisch und immunologisch scheinen diese 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 das Transmissionsrisiko erhöhen.

Während HIV-Patienten bei Anwendung von Totimpfstoffen keine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen haben, besteht bei Lebendimpfstoffen ein erhöhtes Risiko manifester Impferkrankungen. Schwere Komplikationen wurden u. a. nach Pok-

ken-, 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 für HIV-Patienten. Der orale Polio- und der Pockenimpfstoff dürfen daher im Umfeld von HIV-Patienten nicht angewandt werden. Beim MMR-Impfstoff besteht dagegen keine Gefahr. 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 wenigen Ausnahmen abgesehen, die in Deutschland für negative Kinder geltenden Empfehlungen (STIKO 2007). Bei Kindern mit schwerem Immundefekt wird allerdings die Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) nicht durchgeführt. Dies betrifft Kinder mit folgenden CD4-Zellzahlen: 0-12 Monate $< 750/\mu\text{l}$, 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 empfohlen, eine Varizellen-Impfung auch bei Kindern mit leicht eingeschränktem Immundefekt (relative CD4-Zellen $> 15\%$) zu erwägen (CDC 2007a). Wird auf eine der obigen Lebendimpfungen verzichtet, sollten Familienangehörige, insbesondere Geschwister, geimpft werden, falls sie nicht bereits die Infektionen durchgemacht haben.

Um Risiken der Lebendimpfstoffe MMR und Varizella zu vermeiden, kann man den Impferfolg durch eine Titerbestimmung nach Tetanus- und Diphtherie-Impfung abschätzen. Bleibt nach einem Booster mit DT-Impfstoff ein messbarer Impferfolg aus, kann evtl. auch bei hohen CD4-Zellen auf eine MMR- und Varizella-Impfung verzichtet werden. Stattdessen sollte dann eine Immunglobulinsubstitution erwogen werden (Tim Niehues, persönliche Mitteilung).

Gegen Pneumokokken werden Kindern unter zwei Jahren mit dem Konjugatimpfstoff geimpft. Zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr wird der Impfschutz durch Gabe des Polysaccharidimpfstoffes ergänzt, welcher bis zum 10. Lebensjahr alle 3 Jahre wiederholt wird. Der Abstand zwischen Gabe des Konjugat- und Polysaccharidimpfstoff soll mindestens 2 Monate betragen (Mofenson 2005, STIKO 2007).

Postexpositionelle Prophylaxe

Bei einigen Infektionskrankheiten kann nach Exposition eines ungeimpften oder unzureichend geschützten Patienten das Risiko eines Erkrankungsausbruches verhindert oder zumindest der Verlauf abgemildert werden. In Betracht kommen postexpositionelle aktive Immunisierungen, passive Immunisierung durch Gabe von Immunglobulinen sowie Chemoprophylaxen (s. Tab. 2). Generell sollten postexpositionelle Maßnahmen so rasch wie möglich eingeleitet werden.

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- und Gelbfieber-Vakzine müssen am gleichen Tag oder im Abstand von mindestens vier Wochen appliziert werden. Nach Gabe von 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 (Motto: Jede Impfung zählt).

Applikationsort: Fast alle Impfstoffe werden 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 der Meningokokken-Polysaccharid-, der Japan-B-Enzephalitis- und der Varizellen-Impfstoff. 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 nicht angewandt 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 nach der Impfung einen reduzierten Titeranstieg sowie einen beschleunigten Titerabfall (Moss 2003). Ein Kombinationsimpfstoff mit Polio und/oder Pertussis ist verfügbar und für HIV-Patienten geeignet. Für Erwachsene mit Kontakt zu Kleinkindern wird eine einmalige Pertussis-Auffrischung empfohlen (STIKO 2007), in den USA für alle Erwachsenen (CDC 2006b). Da eine solche Auffrischung momentan nur mittels der o.g. Kombinationsimpfstoffe möglich ist, sollte bei jedem Tetanus/Diphtherie-Booster impfanamnestisch eine Pertussis-Impfindikation geprüft werden.

Pneumokokken: Auch unter ART haben HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko (Barry 2006), das sich durch eine Impfung reduzieren lässt (Breiman 2000, Grau 2005). Allerdings war in älteren Studien die Impfantwort nach Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff unterhalb von 500 CD4-Zellen/ μ l reduziert (Weiss 1995) und auch durch eine Re-Impfung in doppelter Dosis nicht zu steigern (Rodriguez-

Barradas 1996). Eine neue Studie zeigte bei Patienten unter ART bei CD4-Zahlen $>200/\mu\text{l}$ Impferfolge wie bei Gesunden (Falco 2006). Der ebenfalls verfügbare Konjugat-Impfstoff scheint gegenüber dem Polysaccharid-Impfstoff keine Vorteile zu bringen (Ahmed 1996, Mahdi 2005).

International wird der Polysaccharid-Impfstoff für HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl $> 200/\mu\text{l}$ zu einem möglichst frühen Zeitpunkt empfohlen (Benson 2004, Kroger 2006, BHIVA 2006, STIKO 2007); unterhalb $200/\mu\text{l}$ ist ein Nutzen zwar nicht bewiesen, dennoch sollte die Impfung erwogen werden. Wiederholungsimpfungen sind alle 5-6 Jahre oder bei einem CD4-Zellanstieg auf über $200/\mu\text{l}$ sinnvoll. Kinder unter zwei Jahren sollten ab dem 3. Monat mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff geimpft werden (s.o.).

Irritierende Ergebnisse ergab eine randomisierte Studie mit 1.392 HIV-Infizierten in Uganda, in der eine erhöhte Inzidenz von Pneumokokken-Infektionen in der Impfgruppe gefunden wurde (French 2000). Im weiteren Verlauf zeigte sich eine reduzierte Mortalität in der Impfgruppe, so dass die Wirksamkeit einer Pneumokokkenimpfung in diesem Setting derzeit unklar ist (Watera 2004).

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); auch nach Impfung bleibt Influenza jedoch eine relevante Ursache febriler Atemwegserkrankungen bei HIV-Patienten (Klein 2007). Der Impfstoff sollte ab dem 6. Lebensmonat CD4-unabhängig jährlich zu Beginn der Influenzasaison verabreicht werden (STIKO 2007, CDC 2007b, BHIVA 2006). Bei Kindern unter 10 Jahren sollten bei der ersten Impfung zwei Dosen im Abstand von vier Wochen gegeben werden. Ein in den USA verfügbarer intranasaler Influenza-Lebendimpfstoff ist für HIV-Infizierte nicht zugelassen.

Hepatitis B: Jeder HIV-Patient mit negativer HBV-Serologie sollte geimpft werden. 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). Bei niedrigen CD4-Zellen sind Wirksamkeit und Schutzdauer der HBV-Impfung vermindert, weshalb möglichst früh nach Diagnose der HIV-Infektion geimpft werden sollte (Laurence 2005). Nach Immunrekonstitution durch ART steigt die Wahrscheinlichkeit eines Impferfolgs (Wonk 1996), auch eine Suppression der Viruslast korreliert mit besserem Ansprechen (Overton 2005). Anti-HBs sollte ein bis zwei Monate nach kompletter Impfung kontrolliert werden. Anschließend empfiehlt sich folgendes Vorgehen (STIKO 2007):

- Anti-HBs > 100 IE/l: Nachimpfung in 10 Jahren
- Anti-HBs < 100 IE/l: sofortige Nachimpfungen und erneute Titerkontrolle
- In Großbritannien wird für HIV-Patienten eine jährliche Anti-HBs-Kontrolle empfohlen (BHIVA 2006). Der Impferfolg lässt sich durch häufigeres Impfen, erhöhte Dosen und Adjuvantien steigern (Cooper 2005, Brook 2006). Die z.B. für Dialysepatienten empfohlenen Impfstoffe mit höherer Antigenmenge haben auch bei HIV-Patienten eine geringere Versagerquote (Fonseca 2005). Sie bieten sich an bei fehlender Impfantwort (Anti-HBs < 10 IE/l) trotz wiederholter Impfungen, z. B. Gen H-B-Vax[®] D).

- Bei isoliertem anti-HBc, einer bei HIV nicht seltenen serologischen Konstellation, empfiehlt sich eine Grundimmunisierung (Ghandi 2005). Nachweisbares Anti-HBs nach der ersten Dosis spricht für eine durchgemachte Hepatitis B; der Impfzyklus braucht dann nicht komplettiert zu werden.

Hepatitis A: hat bei HIV-Patienten eine hohe Prävalenz (Fonquernie 2001). In Deutschland ist eine Impfung bei chronischen Lebererkrankungen oder erhöhtem Expositionsrisiko indiziert. Dies betrifft u. a. homosexuell aktive Männer, Hämophile und Reisende in Regionen mit hoher Prävalenz (STIKO 2007). In den USA werden seit kurzem alle Kinder gegen Hepatitis A geimpft. Eine serologische Vorstestung (HAV-IgG) gilt bei Personen, die vor 1950 geboren wurden oder längere Zeit in Endemiegebieten gelebt haben, als kosteneffektiv. Eine Kombinationsimpfung mit Hepatitis B ist empfehlenswert (s.o.).

Masern: Da Masern bei HIV-Patienten oft schwer verlaufen (Kaplan 1992), sollten möglichst alle Patienten ohne zurückliegende Masernimpfung oder –infektion zweimalig im Abstand von einem Monat geimpft werden. An einen Masernimpfschutz sollte auch bei Auslandsreisen gedacht werden (siehe *HIV und Reisen*, Seite 509). Geimpft werden können asymptomatische HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l (abweichende Werte bei Kindern) bzw. > 15 %. Routinemäßig wird die Anwendung des MMR-Kombinationsimpfstoffes empfohlen (CDC 2006a). Jedenfalls postexpositionell, je nach Risiko auch präexpositionell sind Immunglobuline indiziert.

Gelbfieber: Die bisherigen Daten (weniger als 50 Patienten, alle mit CD4-Zellen $> 200/\mu$ l) sprechen für eine gute Verträglichkeit bei allerdings reduzierter Serokonversionsrate (Goujon 1995, Receveur 2000, Tattevin 2004). 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 ein Expositionsrisiko nicht vermeiden lässt (CDC 2002). In der Praxis gilt eine CD4-Zellzahl von $200/\mu$ l als Grenze (Schuhwerk 2006, Bhadelia 2007, Rivas 2007). 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 (BHIVA 2006). Wegen des reduzierten Ansprechens werden Titerkontrollen empfohlen. Aussagekräftiger erscheint uns die Dokumentation einer Serokonversion vor und 2–3 Wochen nach Impfung. Falls eine Impfung nicht möglich ist, sollte bei geplanter Einreise in Länder mit obligatorischer Impfung ein ärztliches Attest (medical waiver) ausgestellt werden. Für die Bevölkerung in Endemiegebieten empfiehlt die WHO die Gelbfieberimpfung auch bei hoher HIV-Prävalenz (Moss 2003).

Humane Papillomaviren (HPV): Seit 2006 gibt es einen quadrivalenten Totimpfstoff gegen die HPV-Subtypen 6, 11, 16 und 18 (Gardasil[®]). Ende 2007 kam ein weiterer, bivalenter Impfstoff hinzu, der nur gegen die onkogenen Subtypen 16 und 18 (Cervarix[®]), nicht aber gegen die mit Condylomata acuminata assoziierten Typen 6 und 11 schützt. US-Empfehlungen beziehen sich nur auf den quadrivalenten Impfstoff (CDC 2007b), deutsche Empfehlungen nur auf HPV 16 und 18

(STIKO 2007); aber in beiden wird eine generelle Impfpfempfehlung für Mädchen ab 11 bzw. 12 Jahren, möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität ausgesprochen. In den USA werden Nachholimpfungen für Frauen bis 26 Jahren ausdrücklich empfohlen, für ältere Frauen fehlen Daten und Zulassung, ebenso für Männer. Bei HIV-infizierten Patientinnen und auch männlichen Patienten ist eine erhöhte Morbidität sowohl für HPV-assoziierte Neoplasien wie für Condylome beschrieben. Hinweise auf eine erhöhte Komplikationsrate bei Anwendung des Totimpfstoffes bei Immunsupprimierten gibt es derzeit nicht, die Datenlage zur Immunogenität unter diesen Umständen ist unzureichend (Palefsky 2007).

Rotavirus: Seit 2006 sind zwei Lebendimpfstoffe für Säuglinge verfügbar (Rota-rix[®], RotaTeq[®]), aber in Deutschland noch nicht allgemein empfohlen. Da bei immundefizienten Kindern schwerere und chronische Rotavirus-Infektionen vorkommen, kann laut US-Empfehlungen die Impfung erwogen werden (Parashar 2006). Laut Herstellerinformationen sollten HIV-infizierte Kinder nicht geimpft werden, bis weitere Daten zur Sicherheit bei HIV-Patienten vorliegen. Die STIKO rät Personen mit Immundefizienz, beim Kontakt mit gegen Rotavirus geimpften Kindern zur besonders sorgfältigen Hygiene (STIKO 2007a).

Varizella: Ähnlich wie Masern sind Varizellen für HIV-Patienten eine potentiell lebensgefährliche Bedrohung (Perronne 1990). Patienten mit fehlender Varizella- oder Zostererkrankung in der Anamnese sollten serologisch auf ihre Immunität untersucht und falls möglich geimpft werden. Während in Deutschland eine Impfung nur bei Patienten mit normalen CD4-Werten (CD4-Zellen relativ >25%) befürwortet wird, empfehlen amerikanische und britische Leitlinien, die Impfung auch bei CD4-Zahlen >200/μl zu erwägen, insbesondere bei Patienten unter stabiler ART (CDC 2007a, BHIVA 2006). Impfkomplicationen können mit Aciclovir behandelt werden. Das Impfvirus kann als Zoster reaktivieren, was aber seltener als bei Wildviren auftritt. Der in den USA seit 2006 zugelassene Zoster-Impfstoff ist wegen seiner höheren Dosis an Lebendvirus bei HIV-Patienten kontraindiziert (Kinberlin et Whitley 2007; CDC 2007a).

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen. Die Großbuchstaben in der rechten Spalte von Tabelle 1 stehen für

- A: bei HIV empfohlen
- B: bei HIV unabhängig vom Immunstatus anwendbar
- C: bei HIV abhängig vom Immunstatus anwendbar
- D: bei HIV kontraindiziert

Tabelle 2 listet postexpositionelle Impfungen und Prophylaxen auf.

Tabelle 1. Impfungen bei HIV-infizierten Patienten			
Impfung¹	Impfstoff-Art	Indikationen²	HIV-spez. Empfehlung³ Bemerkungen
Cholera	I. Inaktiviert + Toxoid (Dukoral®) II. Lebend ⁴ (Orochol®)	Risikoaufenthalte in Endemiegebieten	I. B II. D Dukoral® schützt auch gegen manche Formen der „Reisediarrhö“
Diphtherie	Toxoid	Allgemein empfohlen	B Ab 6. LJ reduzierte Dosis
FSME (Frühsommermeningoenzephalitis)	Inaktiviert	Zeckenexposition in FSME-Risikogebieten (April – Nov.)	B Deutsche und europäische FSME-Risikogebiete: s. Epidemiologisches Bulletin 15/2007 und 16/2005
Gelbfieber	Lebend	Reisen in Endemiegebiete, Anforderungen der Ziel- oder Transitländer	C Impfung nur durch autorisierte Impfstellen
Haemophilus influenzae Typ b (HiB)	Poly-saccharid	Kinder: allgemein empfohlen Asplenie	B Evtl. bei ungeimpften HIV-Pat. (CDC 2006a)
Hepatitis A	Inaktiviert	Chronische Lebererkrankung, Hämophilie, erhöhtes Risiko: Sexualverhalten, Reisen in Endemiegebiete, u.a.	B Booster alle 5 J. (BHIVA 2006)
Hepatitis B	Rekomb. Antigen	Kinder: allgemein empfohlen Chron. Krankheiten, erhöhtes Risiko: Tätigkeit im Gesundheitsbereich, Sexualverhalten, Drogenabhängige, Reisen in Endemiegebiete, u.a.	A Booster s.Text
Humane Papillomaviren (HPV)	Rekomb. 2- und 4-valent	Mädchen (12-17 LJ): allgemein empfohlen	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.	I. B II. D Jährlich neue Antigenkombination
Japanische Enzephalitis	Inaktiviert ⁴	Risikoreisen in Endemiegebiete	B
Masern	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Personen ⁵ im Gesundheitsdienst, bei Kontakt mit Kindern oder Immunsupprimierten, bei Reisen in Endemiegebiete, u.a.	A , sofern mögl. (s.Text)
Meningokokken (Gruppen A, C, W135, Y)	I. 2-/4-val. Polysacch. II. 1-val. Konjugat	Kinder: allgemein empfohlen (Serogruppe C) Komplementdefekt, Hypogammaglobulinämie, Asplenie, Reisen in Endemiegebiete	B Bei ungeimpften HIV-Pat. erwägen; in GB bei HIV bis 25J allg. empfohlen (STIKO 2007; CDC 2006a; BHIVA 2006)

Tabelle 1. Impfungen bei HIV-infizierten Patienten			
Impfung¹	Impfstoff-Art	Indikationen²	HIV-spez. Empfehlung³ Bemerkungen
Mumps	Lebend	Kinder: allgemein empfohlen Empfängliche Personen ⁵ mit häufigem Kontakt zu Kindern	C
Pertussis	Azelluläre Antigene	Kinder: allgemein empfohlen Erwachsene: Auffrischung bei Kinderwunsch, Kontakt mit Kleinkindern (USA: allgemein empfohlen)	B Kein monovalenter Auffrischungsimpfstoff verfügbar (nur Kombinations-Impfstoffe)
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 häufiger Kinderkontakt	C
Tetanus	Toxoid	Allgemein empfohlen	B
Tollwut	Inaktiviert	Häufige Tierkontakte in Endemiegebieten, Risikoreisen in Endemiegebiete	B Bei HIV reduziertes Ansprechen, Titerkontrolle, keine intrakutan-Schemata
Tuberkulose	Lebend ⁴	In Deutschl. nicht empfohlen	D
Typhus	I. Polysaccharid II. Lebend	Risikoreise 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
<ol style="list-style-type: none"> Soweit verfügbar, sollten Kombinationsimpfstoffe eingesetzt werden Vollständige Auflistung aller Indikationen: STIKO 2007 A = bei HIV empfohlen, B = bei HIV unabhängig vom Immunstatus anwendbar, C = bei HIV abhängig vom Immunstatus anwendbar, D = bei HIV kontraindiziert In Deutschland nicht verfügbar 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	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	Nach engem Kontakt zu Erkrankten (face to face) I. Falls letzte Impfung vor mehr als 5 Jahren II. Impfstatus-unabhängig	II. z. B. Erythromycin 4 x 500 mg für 7-10 Tage
Haemophilus influenzae b	Chemo-Prophylaxe	Pat. mit Immundefekt oder Pers. aus deren engem Umfeld nach engem Kontakt mit invasiv Erkrankten	Rifampicin 1 x 600 mg für 4 Tage
Hepatitis A	I. Immunglobulin II. Aktive Immunisierung	Exposition einer empfänglichen Person ¹	bei Immundefekt ist I evtl. besser als II (Victor 2007); Simultangabe möglich, in GB empfohlen; Effekt bis 14, evtl. bis 28 Tage nach Exposition (BHIVA 2006)
Hepatitis B	I. Aktive Immunisierung II. Simultan Immunglobulin ²	Abhängig von Impfschutz (siehe STIKO 2007)	
Influenza	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	I. Ungeimpfte HIV-Pat. bei Exposition bzw. Ausbruch in Umgebung II. Exposition von Ungeimpften/unzureichend geschützten HIV-Patienten evtl. Ungeimpften im engem Umfeld	II. Influenza A oder B: Oseltamivir (Tamiflu®) 1 x 75 mg/d x 10 d Alternativ (in Deutschl. zur prophyl. nicht zugelassen): Zanamivir (Relenza®) 1 x 10 mg/kg x 10 d
Masern	I. Immunglobulin II. Aktive Immunisierung	I. Exposition einer HIV-infizierten Person; II. Exposition einer immungesunden empfänglichen Person ¹	I. Bis 6 Tage nach Exposition; ggf. 6 Monate später aktive Immunisierung II. Bis 72 h nach Beginn der Exposition, danach I; keine Simultangabe!
Meningokokken	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	Nach Indexfall: I. Nach Maßgabe der Gesundheitsbehörden II. Haushaltsmitglieder; nach Kontakt mit oropharyngealen Sekreten; enger Kontakt in Gemeinschaftseinrichtungen	II. Möglichst innerhalb von 24 h, evtl. bis 14 d nach Exposition (Indexperson bereits 7 Tage vor Erkrankung infektiös!) Rifampicin 2 x 600 mg x 2 d oder Ciprofloxacin 500 mg 1 x oder Ceftriaxon 250 mg i.m. 1x
Mumps	Aktive Immunisierung	Exposition einer empfänglichen Person ^{1,4}	Bis 3 d (evtl. 5 d) nach Exposition, Cave Kontraindikationen (Tab. 1)

Tabelle 2. Postexpositionelle Impfungen und Prophylaxen bei HIV-infizierten Patienten			
Erkrankung	Art der Prophylaxe	Indikation	Bemerkungen
Pertussis	I. Aktive Immunisierung II. Chemo-Prophylaxe	I. Exposition bei unvollst. Grundimmunisierung II. Enge Kontakte, z. B. Haushaltskontakte	II. Bis 7 d nach Exposition Makrolide, z. B. Clarithromycin 2 x 500mg/d x 7 d
Polio	Aktive Immunisierung	Jede Exposition unabh. vom Impfstatus	Ohne Zeitverzug!
Röteln	Aktive Immunisierung	Exposition einer empfänglichen Person ^{1,4}	Bis 5 d nach Exposition, Kontraindikationen beachten (Tab. 1)
Tetanus	I. Aktive Immunisierung II. Simultan Impfunglobulin ²	Abhängig von Impfschutz und Wunde (siehe STIKO 2007)	
Tollwut	I. Aktive Immunisierung II. Simultan Impfunglobulin ²	Abhängig von Impfschutz und Exposition (siehe STIKO 2007)	HIV-Patienten: I. Gabe der doppelten Impfstoff-Dosis an Tag 0 II. Auch bei prä-expos. Geimpften mit CD4<400. Auch bei Expos.grad II
Tuberkulose	Chemo-Prophylaxe	HIV-Patienten nach engem Kontakt mit offener Tuberkulose	Analog zur Therapie der latenten Tuberkulose (s. Kapitel „Tuberkulose“)
Varizellen	I. Impfunglobulin ² II. Chemo-Prophylaxe III. Aktive Immunisierung	I./II. VZV-Exposition ³ bei immundefizienten Pat. mit fehlender oder unbekannter Varizellen-Immunität III. -Exposition ³ einer immungesunden empfänglichen Person ¹	bei HIV wenig Daten I. eingeschr. Verfügbarkeit II. alternativ zu I.; bei hohem Risiko evtl. zusätzl. zu I. (z. B. Aciclovir 4 x 800 mg x 5 d) III. bis 3 (evtl. 5?) d nach Exposition; nicht zusammen mit I./II.
<ol style="list-style-type: none"> 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

1. 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.
2. Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2006 Sep 11;6:138.
3. 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.
4. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1-112.
5. Bhadelia N, Klotman M, Caplviski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med* 2007;120:574-80.
6. 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.
7. BHIVA British HIV Association. Immunisation Subcommittee. Immunisation Guidelines for HIV-infected Adults. First edition April 2006. <http://www.bhiva.org> (accessed Mar 22, 2008).
8. Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:S104-7.
9. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006 (a) /55/RR-15:1-48.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007 (a) /55/RR-4:1-40
11. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep* 2007 (b) / 56/RR-2:1-24
12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep* 2007 (c) /56/RR-6:1-54.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006 (b) /55/RR-17:1-33.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002/51/RR-17:1-11.
15. Cooper CL, Davis HL, Angel JB, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS* 2005;19:1473-9.
16. 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.
17. Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, Delamare C, Meyohas MC, Frotier J. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;32: 97-9.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Goujon C, Tohr M, Feuille V, Coulaud JP, Dupont B, San-Sonetti P. Good tolerance and efficacy of yellow fever vaccine among subjects carriers of HIV. *4th Int Conf Travel Med, Acapulco, 1995, Abstract 32.*
22. 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.
23. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992;267:1237-41.
24. 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.
25. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. The Yellow Fever Vaccine Safety Working Group. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-3263.
26. Kimberlin D, Whitley R. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 2007;356:1338-43.
27. 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 Jul 15;45(2):234-40.
28. 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
29. Kurtzhals JA, Kjeldsen K, Heron I, Skinhoj P. Immunity against diphtheria and tetanus in human immunodeficiency virus-infected Danish men born 1950-59. *APMIS* 1992;100:803-8.
30. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005;118:S75-83.
31. Lederman HM, Williams PL, Wu JW, et al. Incomplete immune reconstitution after initiation of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with severe CD4+ cell depletion. *J Infect Dis* 2003;188:1794-803.
32. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.
33. 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.
34. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:S1-S84.
35. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with HIV. *Bull World Health Organ* 2003;81:61-70.
36. Overton ET, Sungkanupurph 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.
37. Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med* 2007, 15:130-3.
38. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-13.
39. Perronne C, Lazanas M, Lepout C, et al. Varicella in patients infected with the HIV. *Arch Dermatol* 1990;126:1033-6.
40. Receveur MC, Thiebaut R, Vedy S, Malvy D, Mercie P, Bras ML. Yellow fever vaccination of human immunodeficiency virus-infected patients: report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2000;31:E7-8.
41. Rivas P, Herrero MD, Puente S, Ramirez-Olivencia G, Soriano V. Immunizations in HIV-infected adults. *AIDS Rev* 2007;9:173-87.
42. Rodríguez-Barradas MC, Groover JE, Lacke CE, et al. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in human immunodeficiency virus-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders, and relationship of immunoglobulin allotype to response. *J Infect Dis* 1996;173:1347-53.
43. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999;18:825-31.
44. Schuwerk MA, Richens J, Zuckerman JN. HIV and travel. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:174-83.
45. STIKO. Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen. *Epidemiologisches Bulletin* 2004/6:33-52.
46. STIKO. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 2005/39:353-64.
47. STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand Juli 2007. *Epidemiologisches Bulletin* 2007/30:267-86.
48. STIKO. Fragen und Antworten zur Möglichkeit einer Impfung gegen Rotaviruskrankungen. *Epidemiologisches Bulletin* 2007a/12:9-11.
49. Tantawichien T, Jaijaroensup 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.
50. Tattavin P, Depatureaux AG, Chappalin JM, et al. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:825-7.
51. 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.

536 HIV-Medizin praktisch

52. Victor JC, Monto AS, Surdina TY et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1685-94
53. Watera C, Nakiyingi J, Miro 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.
54. Weiss PJ, Wallace MR, Oldfield EC 3rd, O'Brien J, Janoff EN. Response of recent human immunodeficiency virus seroconverters to the pneumococcal polysaccharide vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:1217-22.
55. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS* 1996;7:490-4.

Links

- Ständige Impfkommision (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. Impfeempfehlungen für HIV-Patienten): <http://www.bhiva.org/>
- World Health Organisation zum Thema Impfungen: <http://www.who.int/vaccines>

20. HIV und Reisen

Thomas Weitzel

HIV-Patienten sind reiselustig. In Europa und den USA reisen etwa 10-15 % aller HIV-Patienten jährlich ins Ausland, oft auch in tropische Regionen und sog. Entwicklungsländer (Kemper 1995, Salit 2005). Dieser Anteil wird mit verbesserter Lebenserwartung und -qualität sicher weiter ansteigen (Castelli et Patroni 2000).

Reisevorbereitung

HIV-Patienten haben, besonders bei CD4-Zellen unter 200/μl, ein erhöhtes Risiko für reiseassoziierte Infektionen. Das Ansprechen auf Impfungen ist reduziert. Reisen sollten deshalb gut geplant werden. Einen Überblick zu aktuellen reisemedizinischen Empfehlungen bieten verschiedene Websites (s. Links). Vor Reisen in tropische oder subtropische Regionen ist zusätzlich eine reisemedizinische Beratung sinnvoll. Langzeitreisende sollten sich mit der medizinischen Versorgung im Reiseland vertraut machen. Die Reiseapotheke beinhaltet neben lokalen Antihistaminika, Desinfektionsmitteln, Sonnenschutz, Analgetika, Antipyretika, Antiemetika und Antiperistaltika ein Antibiotikum zur empirischen Therapie bei akuten Durchfallerkrankungen (s.u.).

Antiretrovirale Therapie

Eine 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 eine Therapiepause erwogen werden. Falls die ART fortgeführt wird, ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Ein Vorrat sollte im Handgepäck verwahrt werden, falls der Koffer verloren geht
- Die Verfügbarkeit der ART im Reiseland sollte geprüft werden, ggf. müssen Rezepte und Arztbrief auf Englisch mitgenommen werden
- Je nach Einreisebestimmungen (s. u.) ist eine neutrale Verpackung ratsam
- Lagerung und Transport (z. B. Kühlung) sind zu bedenken
- Therapiepausen während der Reise sollten vorher konkret besprochen werden

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. Falls keine sicheren Getränke verfügbar sind, sollte Leitungswasser für mindestens eine Minute abgekocht werden, was unterhalb 2000 m N.N. alle potentiellen Erreger abtötet; oberhalb dieser Höhe wird die Abkochzeit auf drei Minuten verlängert. Chemische oder Filtrationsmethoden zur Wasseraufbereitung sind unzuverlässiger.

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
- die Anwendung von Repellents (z. B. auf DEET-Basis) auf unbedeckten Hautarealen (Sonnenschutz vorher aufzutragen)
- möglichst wenig Aufenthalt im Freien während der Dämmerung und nachts
- mückensichere Schlafplätze (Mückennetze sind die besten Repellents!)
- 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 bezüglich der allgemein empfohlenen Impfungen gegen Tetanus/Diphtherie, Pneumokokken, Influenza und Hepatitis B zu überprüfen und zu ergänzen. 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 Reiseimpfungen sollte die Indikation großzügiger gestellt werden als bei Gesunden, z.B. bei der Typhus-Impfung, da *S. typhi* Infektionen bei HIV-Patienten schwerer verlaufen und häufiger rezidivieren, oder bei der prä-expositionellen Tollwut-Impfung (Chadwick et Garetti 2007). Offene Fragen erfordern meist Rücksprache mit einer tropen- oder reisemedizinischen Institution (s. Links).

Weitere Einzelheiten zu diesem Thema können dem Kapitel *Impfungen bei HIV-Patienten*, Seite 497, entnommen werden.

Malariaphylaxe

Interaktionen der zur Malariaphylaxe eingesetzten Substanzen Chloroquin, Mefloquin, Doxycyclin und Malarone® (Atovaquon/Proguanil) mit antiretroviralen Substanzen sind nur unzureichend evaluiert (Khoo 2005).

Bei gesunden Freiwilligen reduzierte Mefloquin (Lariam®) 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 HIV-Medikamenten 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, deren klinische Relevanz jedoch unklar ist (Parikh 2005, Andrews 2006, Skinner-Adams 2007). Klinische Daten zu Malarone® liegen nicht vor, in-vitro-Daten lassen einen Spiegelabfall von Atovaquon unter Ritonavir und Lopinavir und einen Spiegelanstieg von Proguanil unter Ritonavir vermuten. Atovaquon vermindert den Indinavirspiegel um ca. 20 % und erhöht den AZT-Spiegel um ca. 30 %. Doxycyclin wird nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, relevante Interaktionen sind daher unwahrscheinlich.

Derzeit gelten sowohl Lariam als auch Doxycyclin und Chloroquin während einer ART als sicher und effektiv; das gilt wohl auch für Malarone®, obwohl hier klinische Untersuchungen noch ausstehen. Somit entsprechen die Empfehlungen zur Malariaphylaxe bei HIV-Patienten unabhängig von der ART den allgemeinen Empfehlungen. Allerdings ist die Anwendbarkeit von Mefloquin dadurch eingeschränkt, dass es wegen seines Nebenwirkungspotentials nicht bei HIV-Patienten mit neurologischen Problemen eingesetzt werden sollte.

Zur sogenannten Stand-by-Therapie werden in Deutschland Chloroquin, Mefloquin, Malarone® (Atovaquon/Proguanil), und Riamet® (Artemether/Lumefantrin) eingesetzt. Lumefantrin ist Substrat von CPY3A4. Über klinisch relevante Wechselwirkungen mit ART liegen bislang keine Erkenntnisse vor, jedoch sind nicht kalkulierbare Spiegelerhöhungen von Lumefantrin und eine erhöhte Kardiotoxizität zu befürchten (Khoo 2005, WHO 2005). Auch laut Fachinformation ist Riamet® bei gleichzeitiger Gabe von PIs kontraindiziert.

Einreisebestimmungen und Krankenversicherung

Obwohl gesundheitspolitisch umstritten und nicht von der WHO befürwortet, gibt es in 104 Ländern, darunter den USA, spezielle Einreisebeschränkungen für HIV-infizierte Personen. Dies betrifft vor allem längere Auslandsaufenthalte für Beruf oder Studium. Um Probleme zu vermeiden, sollten Betroffene die Einreisebestimmungen des Ziellandes kennen. Den besten Überblick zu diesem Thema bietet die Broschüre „Schnellfinder“ von Peter Wiessner und Karl Lemmen (Deutsche AIDS-Hilfe). In Kooperation mit der European Aids Treatment Group erscheint eine regelmäßig aktualisierte Internet-Version. Zudem veröffentlicht das amerikanische Außenministerium eine Länderliste mit HIV-spezifischen Reiserestriktionen (s. Links). Bei Reisen in die USA kann unter bestimmten Bedingungen (z. B. Besuch

von Konferenzen oder Familienmitgliedern, Geschäftsreisen) ein sogenannter „Visa Waiver“ beantragt werden, der eine Einreise trotz HIV-Infektion ermöglicht. Allerdings ist das Verfahren zeitaufwendig und führt zu einem Vermerk im Pass, der weitere Einreisen in die USA und evtl. auch andere Länder erschweren kann.

Reiseversicherungen schließen vorhandene Erkrankungen fast immer aus und lehnen HIV-Patienten oft explizit ab. In Großbritannien und den USA gibt es spezielle Reiseversicherungen für HIV-Positive, die in Deutschland unseres Wissens aber bislang nicht existieren.

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. Außerdem sind bei bakteriellen Enteritiden (*Salmonella sp.*, *Shigella sp.* und *Campylobacter sp.*) häufiger bakteriämische und rezidivierende Verläufe zu beobachten. 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, wenn z. B. bei einem Reisenden mit schlechtem Immunstatus aufgrund der Reisebedingungen ein hohes Risiko für gastrointestinale Infektionen besteht, kann die prophylaktische Einnahme von Ciprofloxacin (500 mg/Tag) aber durchaus sinnvoll sein. Bei Reisen nach Südostasien ist wegen der hohen Chinolonresistenz Azithromycin zu bevorzugen. Cotrimoxazol oder Doxycyclin bieten aufgrund der Resistenzsituation keinen ausreichenden Schutz.

In den meisten Fällen ist statt einer Prophylaxe die empirische Selbstbehandlung von Durchfall mit Ciprofloxacin (500 mg/Tag) bzw. Azithromycin (400 mg/Tag) über 5-7 Tage zu empfehlen.

Malaria

Die Wechselwirkungen zwischen HIV und Malaria sind besonders in afrikanischen Epidemiegebieten oft fatal (Korenromp 2005, Kanya 2006). Bei HIV-infizierten Patienten sind Häufigkeit und Schwere von Malariaerkrankungen erhöht (Patnaik 2005, Laufer 2006, Cohen 2005). Zudem sind HIV-Infektion und CD4-Zellzahlen < 200/μl Risikofaktoren für ein Versagen einer Malariatherapie (Shah 2006). Umgekehrt führen Malariaepisoden über proinflammatorische Zytokine zu einer anhaltenden Stimulierung der HIV-Replikation (Kublin 2005, Renia et Potter 2006) und sind möglicherweise mit einem CD4-Zellabfall assoziiert (Mermin 2006).

Auf die in Deutschland empfohlene Malariatherapie hat eine HIV-Infektion keinen Einfluss. Wie oben beschrieben, sind medikamentöse Interaktionen allerdings unzureichend geklärt. Problematisch ist eine Komedikation von PIs (und NNRTIs) mit Riamet® bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria sowie mit Chinin, Chindin 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 (s. Kapitel *Impfungen bei HIV-Patienten*, Seite 497).

Leishmaniasis

Die viszerale Leishmaniasis (Kala Azar) ist wegen ihres lebensbedrohlichen Verlaufs und eingeschränkter Therapieoptionen eine gefürchtete opportunistische Erkrankung. Daten aus Deutschland zeigten, dass die meisten importierten Fälle in Mittelmeerländern erworben werden, dass besonders Langzeitreisende betroffen sind und dass HIV-Infizierte grundsätzlich ein höheres Risiko haben, eine Leishmaniasis auf Reisen zu bekommen als Gesunde (Harms 2003, Weitzel 2005). Betroffen sind vor allem Patienten mit CD4-Zellen $< 200/\mu\text{l}$ (Kaplan 1996). Aufgrund der zum Teil langen Latenz kann sich die Erkrankung auch nach lang zurückliegender Exposition manifestieren. Die Diagnostik ist schwierig und erfordert die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum. Die kutane Leishmaniasis scheint bei HIV-Patienten nicht gehäuft aufzutreten.

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.

Tuberkulose

Global gesehen 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 eine Tuberkulintestung sinnvoll (Rieder 2001). Patienten mit positiver Tuberkulinreaktion oder bekannter Hochrisikoeexposition sollten ein Behandlungsschema für latente Tuberkulose erhalten (s. Kapitel *Tuberkulose*, Seite 391). 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 zum Teil lebensbedrohlich sein und sich auch noch Jahre nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet manifestieren. Bei den meisten Erregern wird eine initiale pulmonale Infektion nach Inhalation sporenhaltiger Aerosole angenommen. Im Verbreitungsgebiet von *Penicillium marneffi* (Südostasien, Südchina) und *Coccidioides immitis* (Südwest-USA, Teile von Mittel- und Südamerika) sind daher Situationen mit erhöhter Staub- oder Erdbodenexposition, wie z.B. Baustellen, Landwirtschaft, Gartenarbeit oder Ausgrabungen zu meiden. *Histoplasma capsulatum* kommt weltweit in mit Vogel-

oder Fledermausexkrementen kontaminiertem Staub vor. Situationen mit besonderem Expositionsrisiko, wie sie z. B. im Rahmen von Abenteuer- oder Ökotourismus auftreten können, sollten von HIV-Patienten vermieden werden. Bei einer vorhersehbaren Exposition von immundefizienten Patienten mit erregerehaltigem Material kann im Einzelfall eine primäre Prophylaxe – je nach Erreger mit Fluconazol oder Itraconazol – erwogen werden.

Ein weiterer weltweit vorkommender Erreger schwerer Pilzinfektionen 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

Das Risiko sexuell übertragbarer Erkrankungen ist bei Reisenden deutlich erhöht (Richens 2006). In Deutschland schätzt man, dass 5-10 % der hiesigen HIV-Infektionen während sexueller Aktivitäten im Urlaub erworben wurden. HIV-infizierte Reisende sollten auf ihre besonderen Risiken bei venerischen Infektionen und die zusätzliche Gefahr einer HIV-Superinfektion hingewiesen werden.

Sonstige Parasiten

Folgende parasitäre Erreger sind für reisende HIV-Infizierte relevant:

- *Strongyloides stercoralis*, ein in weiten Teilen der Tropen und Subtropen vorkommender Nematode, wird durch kutane Invasion von Larven bei Kontakt mit kontaminiertem Boden übertragen. Bei HIV-Patienten besteht die Gefahr eines sogenannten Hyperinfektionssyndroms mit hoher Letalität (Gompels 1991). Neben der HIV-Infektion sind Kortikosteroide ein wichtiger Risikofaktor, da sie die Reifung der Wurmlarven im Darm des Patienten beschleunigen können und so den Autoinfektionszyklus triggern.
- *Trypanosoma cruzi*, der Erreger der Chagas-Krankheit, ist in Lateinamerika endemisch und wird durch Raubwanzen übertragen. Bei HIV-Patienten mit erheblichem 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, die ein breites Spektrum von Wirbeltieren befallen. Lebensbedrohliche Erkrankungen, die klinisch einer Malaria ähneln, treten gehäuft bei HIV-Patienten mit reduziertem Immunstatus 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 vermeiden.

Medizinische Probleme nach der Reise

Angesichts der beschriebenen Infektionen sollte jede Erkrankung, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Reise steht, 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-Koinfektion oftmals atypisch (Karp 1999). Die ohnehin sehr breite Differentialdiagnose bei HIV-Patienten mit infektiösen Erkrankungen ist nach Auslandsreisen noch komplexer und bedarf einer engen Kooperation zwischen HIV-Spezialisten und Tropenmedizinern.

Literatur

- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16436721>
- Castelli F, Patroni A. The human immunodeficiency virus-infected traveler. *Clin Infect Dis* 2000;31:1403-8.
- 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, Klemmner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996;22:809-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=8722936>
- Gompels MM, Todd J, Peters BS, Main J, Pinching AJ. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. *AIDS* 1991;5:329-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=2059374>
- Harms G, Schonian G, Feldmeier H. Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis* 2003;9:872-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12890332>
- Hayes C, Elliot 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652380>
- 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.
- Kamya MR, Gasasira AF, Yeka A, et al. Effect of HIV-1 infection on antimalarial treatment outcomes in Uganda: a population-based study. *J Infect Dis* 2006;193:9-15.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8702012>
- Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in HIV-infected patients. *CID* 1999;28:947-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452619>
- Kemper CA, Linett A, Kane C, Deresinski SC. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. *J Travel Med* 1995;2:85-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9815367>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11422019>
- Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005;19:995-1005.
- 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 Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:129-30.
- Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:900-908. <http://amedeo.com/lit.php?id=17088933>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087526>
- Parikh S, Gut J, Istvan E, et al. Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2983-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15980379>
- 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.
- Rénia L, Potter SM. Co-infection of malaria with HIV: an immunological perspective. *Parasite Immunol*. 2006;28:589-95.
- Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travellers: a review. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:184-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=16887740>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15795409>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076236>
- Schippers EF, Hugen PW, den Hartog J, et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2000;14:2794-5.
- Secor WE. Interactions between schistosomiasis and infection with HIV-1. *Parasite Immunol* 2006;28:597-603.

544 HIV-Medizin praktisch

32. 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.
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620001>
34. 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.
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15997368>
36. WHO. Malaria and HIV interactions and their implications for public health policy. Geneva: WHO, 2005. (Accessed at January 10, 2008, at http://www.who.int/malaria/malaria_HIV/MalariaHIVinteractions_report.pdf)

Links

<http://www.cdc.gov/travel/>

<http://www.tropenmedicus.de/>

<http://www.crm.de/>

<http://www.fitfortravel.de>

Tropenmedizinische Institutionen in Deutschland

<http://dtg.org/institut.html>

Deutsche Empfehlungen zur Malariaphylaxe und -therapie:

<http://www.dtg.org/malaria.html#251>

<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/042-001.htm>

Einreisebestimmungen bei HIV-Infektion

<http://www.eatg.org/hivtravel/>

http://travel.state.gov/law/info/info_621.html

Trinkwasser, Mückenschutz

<http://wwwn.cdc.gov/travel/contentSafeFoodWater.aspx>

<http://wwwn.cdc.gov/travel/contentMosquitoTick.aspx>

Teil 5

Spezielle Probleme der HIV-Medizin

21. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen

Jan-Christian Wasmuth und Jürgen Rockstroh

HIV und HCV–Koinfektion

Epidemiologie und Transmissionswege

Aufgrund gleicher Transmissionswege kommen HIV/HCV-Doppelinfektionen häufig vor. In Deutschland sind etwa 6.000 (15 % aller HIV-Patienten), in den USA 240.000 Menschen (30 %) mit beiden Viren infiziert. In einigen Ländern Europas sind die Raten noch höher. So sind in Spanien aufgrund der hohen Zahl von i.v.-Drogenkonsumenten mindestens 50 % der 130.000 HIV-Patienten HCV-positiv. Mehr als 90 % haben dabei eine chronische Hepatitis C.

Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund zehnmal 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 % (0,3 % bei HIV). Die sexuelle Transmission von HCV ist dagegen deutlich seltener als die Übertragung von HBV oder HIV (Transmissionsrisiko < 1 %). HCV ist daher bei homosexuellen Männern selten und eine Doppelinfektion in dieser Gruppe bei weitem nicht so häufig. Allerdings wurden Häufungen akuter Hepatitis C bei homosexuellen Männern in Amsterdam, Berlin, London und Paris beobachtet - eine sexuelle Übertragung ist also durchaus möglich. Sie hängt offenbar von der Zahl der Partner und der Art der sexuellen Kontakte ab (Vogel 2005). Etwa 4-8 % der HIV-infizierten homosexuellen Patienten haben auch eine Hepatitis C. Die perinatale Transmission von Hepatitis C ist bei Immunkompetenten selten (< 1 %). Die Transmissionsrate steigt aber mit zunehmender Immundefizienz auf bis zu 20 % an, wenn die Mütter gleichzeitig HIV-infiziert sind. Auf der anderen Seite liegt offensichtlich unter ART kein erhöhtes Risiko einer maternofetalen Transmission vor (< 3 % in Kombination mit Kaiserschnitt; Pembrey 2005).

Klinischer Verlauf, Wechselwirkungen HIV und HCV

Der klinische Verlauf einer HCV-Koinfektion wird durch die HIV-assoziierte 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. Durch die verbesserte ART steigt die Wahrscheinlichkeit, ein Leberversagen zu „erleben“. Die Hepatitis-assoziierte Mortalität hat erheblich zugenommen, in einigen Zentren ist das Leberversagen die häufigste Todesursache bei HIV-infizierten Patienten. 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 ist in der Lage, durch die Verbesserung der Immunfunktion den ungünstigen Verlauf der Hepatitis C zu verbessern und, vor allem bei guter Immunrestitution, ein Leberversagen hinauszuzögern. Allerdings kann die Hepatitis C die

Hepatotoxizität mancher 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, Tipranavir und nach neuesten Daten möglicherweise auch Darunavir 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. Die ART-Indikation sollte daher bei allen koinfizierten Patienten geprüft werden.

Diagnostik

Die diagnostischen Tests bei Koinfizierten sind die gleichen wie bei HCV-Monoinfizierten (s. Tabelle 1). Während positive HCV-Antikörper (HCV-AK) die Exposition mit HCV beweisen, aber nicht zwischen einer ausgeheilten oder chronischen Hepatitis C unterscheiden, wird die Chronizität durch den Nachweis einer HCV-Virämie (d. h. 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.

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 jedoch nicht. Routinemäßige Verlaufskontrollen der HCV-RNA sind somit 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. 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 sind mit einem signifikant besseren Ansprechen einer Interferontherapie assoziiert. Doppelinfektionen mit verschiedenen Genotypen sind möglich, aber selten. Vor einer Behandlung sollte der Genotyp bestimmt werden.

Die Bestimmung des Fibrosegrades ist sehr wichtig, um anhand der vorhandenen Leberschädigung die Dringlichkeit einer Therapieindikation einzuschätzen. Unter den nicht-invasiven Verfahren ist das Fibroscan-System von besonderem Interesse,

das mit einer speziellen Technik (Transelastographie) die Lebersteifheit bestimmt, die wiederum unmittelbar mit dem Fibrosegrad korreliert. Durch diese nicht-invasiven Verfahren wird die Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn einer HCV-Therapie neu definiert werden müssen. Auch die derzeit noch empfohlene Verlaufsüberwachung durch wiederholte Biopsien, wird – wenn keine Therapie durchgeführt wird – höchstwahrscheinlich einfacher und sicherer werden (vgl. Abbildung 1). Gemäß aktuellen Konsensusempfehlungen ist eine Behandlung ohne das Vorliegen einer 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 Fibrorestadiums. 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 (s.u.).

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. Die Ergebnisse sind schwer zu interpretieren: 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 auch kein Grund, die Therapie abzubrechen. Dennoch sollten vor einer Interferon-Therapie ANA, SMA, ANCA und LKM1-Autoantikörper als Hinweis für eine mögliche 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, um eine Schilddrüsenerkrankung auszuschließen. Falls eine Euthyreose besteht, reichen TSH-Kontrollen in 12-wöchigen Abständen. Bei Hypothyreose empfiehlt sich die Substitution mit L-Thyroxin, bei Hyperthyreose eine thyreostatische Therapie 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, die meist in den ersten drei Monaten auftritt. 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 Patienten mit einer Hepatitis C haben Schilddrüsen-Autoantikörper bereits vor der Interferontherapie (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase = Anti-TPO-AK, Thyreoglobulin-AK und TSH-Rezeptorautoantikörper = TRAK). 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.

Wenn die Hepatitis C nicht behandelt wird, sollten alle 6-12 Monate das α -Fetoprotein (AFP) bestimmt und die Leber sonographiert 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.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Diagnostik der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

Zur Diagnosestellung
HCV-AK (positiv 1-5 Monate nach Infektion, evtl. Verlust bei Immunsuppression)
HCV-RNA (Höhe hat keinen Einfluss auf Verlauf, aber auf das Therapieansprechen)
Zur Beurteilung des Leberstatus
Bestimmung des Fibrosegrades (z. B. Fibroscan, Leberbiopsie)
Parameter der Lebersynthese (z. B. Gerinnung, Eiweiß, Albumin, Cholinesterase)
Halbjährliche Sonographien und AFP-Bestimmung
Bei Diagnose einer Zirrhose auch Gastroskopie (Wdh. alle 1 bis 2 Jahre)
Vor Beginn einer Behandlung
HCV-Genotyp und HCV-RNA
Autoantikörper (ANA, SMA, ANCA und LKM1)
TSH, ggf. Schilddrüsen-Autoantikörper
Während einer Behandlung
Blutbild und Transaminasen alle 2-4 Wochen
HCV-RNA nach 4, 12, 24, 48, (72) Wochen und 24 Wochen nach Therapieende
Immunstatus alle 12 Wochen
TSH alle 12 Wochen

Therapie

Die wichtigsten Gründe für eine Behandlung der Hepatitis C sind der ungünstige Verlauf der Hepatitis 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.

Ziel ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA, also eine Heilung. Diese sogenannte "sustained response" ist definitionsgemäß eine negative HCV-RNA sechs Monate nach Ende der Behandlung.

Eine negative HCV-RNA zum Behandlungsende wird „end of treatment response“ genannt. Eine Normalisierung der Transaminasen gilt als „biochemical response“, sie korreliert jedoch nicht mit dem klinischen Verlauf. Bei fehlendem Ansprechen spricht man von einer „non response“. Im Folgenden ist bei den Ansprechraten stets die "sustained response" gemeint, da nur sie eindeutig mit Rückbildung von Leberfibrose und extrahepatischen Manifestationen sowie der Verhinderung weiterer Transmissionen assoziiert ist.

Wird eine einmal negative HCV-RNA zu einem späteren Zeitpunkt wieder nachweisbar, spricht man von einem „Relapse“, einem Rückfall. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls ist in den ersten Monaten nach Behandlungsende am größten und sinkt dann stetig ab. Die HCV-RNA wird daher sechs Monate nach Ende der Behandlung bestimmt. Da in Einzelfällen noch Jahre später ein Relapse vorkommen kann, sind auch später regelmäßige Verlaufskontrollen sinnvoll (Transaminasen; HCV-RNA bei Verdacht auf Relapse).

Behandelt wird die Hepatitis C bei HIV-Infizierten wie bei HIV-negativen Personen mit einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin. Damit lassen sich Ansprechraten um 50 % erzielen (Torriani 2004, Nuñez 2006). Die Ansprechraten bei Patienten mit den Genotypen 2 und 3 sind deutlich besser (etwa 80 %) als bei den Genotypen 1 und 4 (etwa 40 %). Grundsätzlich beträgt die Therapiedauer 48 Wochen. Die ungünstigen Genotypen 1 und 4 sollten länger behandelt werden, wenn das Therapieansprechen verzögert ist (Nuñez 2006). Bei sehr gutem Ansprechen (HCV-RNA negativ bei Woche 4) kann dagegen zumindest bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 auch eine kürzere Therapiedauer möglich sein. Bei Patienten mit Zirrhose ohne Möglichkeit einer Interferon-Therapie ist eine Lebertransplantation eine mögliche Option (siehe *Organtransplantation*, Seite 587).

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 in der Mehrzahl der Patienten eine nachweisbare HI-Viruslast weiter supprimiert. Durch eine vorübergehende Leukopenie können die absoluten CD4-Zellen zwar etwas fallen, in der Regel steigen die prozentualen Werte jedoch. Bislang wurde in keiner Therapiestudie eine signifikante Verschlechterung der HIV-Infektion beobachtet (Soriano 2007).

Bislang unbefriedigend sind die Optionen für Patienten mit Non-Response oder Relapse. Bei vorheriger Interferon-Monotherapie kann eine Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin versucht werden. Nach erfolgloser PEG-Interferon-Therapie gibt es derzeit keinen Standard. Neben einer erneuten Behandlung (bei schlechter Adhärenz oder ungenügendem Nebenwirkungsmanagement während der ersten Behandlung sinnvoll) wurden in Einzelfällen gute Erfahrungen mit einer Dreifachkombination von PEG-Interferon, Ribavirin und Amantidin (2 x 100 mg/Tag) gemacht, für die es allerdings keine ausreichenden Daten gibt. HCV-spezifische Proteasehemmer und Polymerasehemmer werden in den nächsten Jahren eine gezielte Behandlung der Hepatitis C ermöglichen - die Entwicklungen dazu bei HCV-Monoinfizierten sind sehr vielversprechend.

Praktisches Vorgehen

Bei HIV/HCV-Koinfektion gelten folgende Therapieempfehlungen:

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 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. Auch extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C gelten als Therapie-Indikation (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie). Folgende Faktoren sind mit einem günstigeren Ansprechen der Therapie assoziiert:

- HCV-RNA < 400 000 – 500 000 IU/ml (+ Genotyp 1)
- HCV Genotyp 2+3
- Alter < 50 Jahre
- Histologisch geringe Fibroserate
- Normale γ -GT
- Stabile HIV-Infektion

Dann sollten Kontraindikationen überprüft werden. Die wichtigsten sind:

- Dekompensierte Leberzirrhose oder Dekompensation in der Anamnese (nicht aber kompensierte Zirrhose, d. h. CHILD A-Zirrhose!)
- Leukopenie (<1.500/ μ l)
- Thrombozytopenie (< 50.000/ μ l)
- Anämie (< 10 g/dl)
- Schwere, bislang unbehandelte Schilddrüsen-Funktionsstörungen
- CD4-Zellen < 200/ μ 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)
- Möglicherweise ist die Verwendung von ABC mit einer geringeren Ansprechrate assoziiert.

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

Sofern eine Entscheidung für die HCV-Behandlung gefallen ist, müssen Immunstatus und die aktuelle antiretrovirale Therapie berücksichtigt werden. Dabei bietet sich folgendes Schema an:

Patienten ohne ART

Wenn möglich, HCV vor HIV behandeln. Gründe: Hepatotoxizität der ART, und eine evtl. beeinträchtigte Immunrekonstitution durch die Hepatitis C; eine bessere Compliance; Vermeidung von Medikamenteninteraktionen.

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

Liegen die CD4-Zellen zwischen 200 und 350/ μ l, kann die Therapie erfolgreich sein, wenn die HIV-RNA unter 5.000 Kopien/ml liegt. Liegt sie darüber, sollte zunächst über den Beginn einer ART nachgedacht werden.

Liegen die CD4-Zellen unter 200/ μ l, besteht eine relative Kontraindikation. Es sollte zunächst eine ART begonnen werden. Bei adäquatem CD4-Zellanstieg kann erneut über eine Interferontherapie nachgedacht werden.

Bei Patienten mit ART

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

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

Liegen die CD4-Zellen unter 200/ μ l, liegt eine relative Kontraindikation vor. Es ist eine Ermessensfrage, ob dennoch eine Interferontherapie gewagt werden soll (bei voraussichtlich schlechtem Ansprechen und der Gefahr eines weiteren Sinkens der CD4-Zellen durch die Interferongabe).

Falls erforderlich, sollte die ART einige Wochen vorher modifiziert werden. DDI ist bei gleichzeitiger HCV-Therapie kontraindiziert (Pankreatitis, mitochondriale Toxizität, Leberdekomensation). Wenn möglich, sollte auch auf AZT und D4T verzichtet werden, um additive Toxizitäten zu vermeiden (AZT: Anämie und Leukopenie; D4T: mitochondriale Toxizität). Möglicherweise ist die Verwendung von Abacavir mit einer geringeren Ansprechrage assoziiert. Darauf deuten Kohortendaten hin, auch wenn die genaue Ursache derzeit unklar ist. Vor einer Umstellung ist immer zu prüfen, ob der Behandlungserfolg der ART nicht gefährdet wird. In solchen Fällen sollte die HCV-Behandlung erst begonnen werden, wenn die klinische Situation stabil ist (gute Virussuppression) und Nebenwirkungen eingeschätzt bzw. behandelt werden können.

Behandlungsschema

Standardtherapie ist die Kombination von 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).

Als PEG-Interferon sind derzeit PEG-Intron[®] und Pegasys[®] zugelassen. 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.

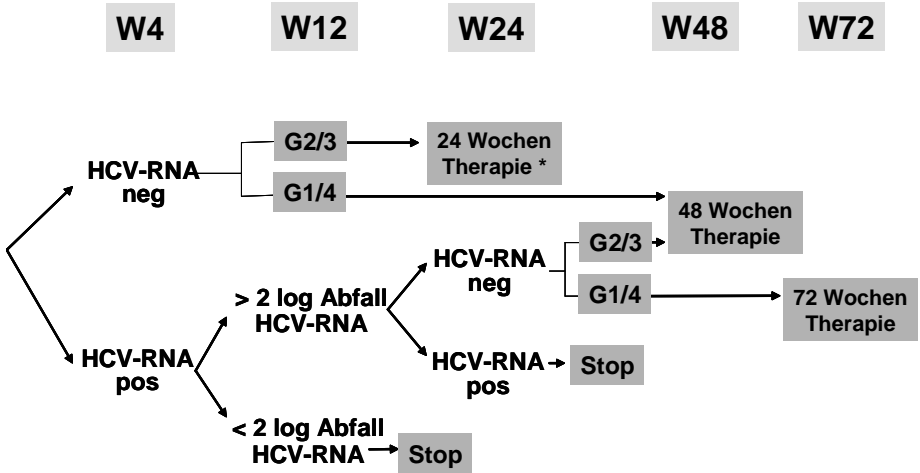
Die Ribavirin-Dosierung sollte an das Körpergewicht angepasst werden: Patienten unter 75 kg sollten 1000 mg täglich erhalten, Patienten über 75 kg 1200 mg - unabhängig vom Genotyp. Ribavirin ist für die zweimal tägliche Gabe zugelassen. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist aber auch eine einmal tägliche Gabe möglich und in zahlreichen Studien untersucht worden. Die Therapiekosten werden von den Krankenkassen übernommen (Für 48 Wochen Peg-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.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Therapieansprechen. Wenn ein sehr frühes Ansprechen der Therapie erreicht worden ist (HCV-RNA nach 4 Wochen negativ), 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“).



* Bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast und minimaler Fibrose

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Hepatitis C bei HIV-Infektion (mod. n. Rockstroh 2008)

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 die zu erwartenden 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 werden zu Beginn grippeähnliche Symptome oder eine Einschränkung des Allgemeinbefindens verspüren. 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 bleiben die Nebenwirkungen so gravierend, dass die Arbeitsfähigkeit während der gesamten Behandlung eingeschränkt bleibt. Auch das sollte vorher besprochen werden.

Eine hämolytische Anämie durch Ribavirin, die sich bei bis zu 20 % der Patienten entwickelt, kann mit Epoetin alfa (Handelsname Erypo®) behandelt werden. Es gibt keine einheitlichen Dosierungsempfehlungen. Üblich sind etwa 100 IE/kg KG, die 3 Mal in der Woche subkutan gespritzt werden. Auch eine einmal wöchentliche

Gabe von 40.000 IE bessert die Anämie unter Ribavirin signifikant (Sulkowski 2005). Es ist dabei zu bedenken, dass es sich um einen „off-label-use“ handelt und das Medikament teuer ist (6.000 IE kosten etwa 100 Euro). Alternativ kommen eine Dosisreduktion auf die Hälfte (Hb unter 10 g/dl) oder auch ein Absetzen von Ribavirin (Hb unter 8,5 g/dl) in Frage. Allerdings sollte die früher häufige Dosisreduktion erst vorgenommen werden, wenn Epoetin nicht greift, da eine höhere Ribavirin-Dosis eindeutig mit einem verbesserten Ansprechen assoziiert ist. Die Einnahme von 5 mg Folsäure/Tag wird empfohlen, um die Hämatotoxizität zu mildern.

Möglicherweise kann eine Interferon-induzierte Leukopenie durch die Gabe von G-CSF (z. B. Neupogen®) abgemildert werden. Die Erfahrungen sind allerdings noch sehr begrenzt. Um die Interferon-Dosis trotz Leukopenie beibehalten zu können und damit den Therapieerfolg nicht zu gefährden, erscheint eine Gabe ab Neutrophilen < 500/µl sinnvoll. Die G-CSF-Dosis muss individuell ermittelt werden. Da meist keine originäre Blutbildungsstörung vorliegt, reichen meist niedrige Dosierungen (z. B. Neupogen® 30 Mio IE 1x/Woche).

Psychische Nebenwirkungen sollten bei jeder Visite evaluiert werden. Dabei kann auch die Fremdanamnese von Freunden oder Familienangehörigen 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 Behandlung sofort abgebrochen werden.

Der häufig unter Therapie 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 Lipoatrophie hinweisen kann. Daher sollten NRTIs mit einem geringeren Risiko einer Lipoatrophie verwendet werden.

Eine Schilddrüsenfunktionsstörung zwingt nicht immer zum Abbruch (s.o., Diagnostik). Meist entwickelt sich zunächst eine Hyperthyreose, die im Weiteren 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 vorbestehender Hypothyreose kann die Therapie fast immer unter L-Thyroxin-Substitution fortgesetzt werden.

Tabelle 2: Wichtigste Nebenwirkungen unter PEG-interferon/Ribavirin und ihre Behandlung

Nebenwirkung	Behandlung
Interferon-assoziiert	
Grippeähnliche Beschwerden	Paracetamol
Leukopenie, Thrombopenie	Dosisreduktion IFN, evtl. G-CSF
Psychische Veränderungen	Antidepressiva, Absetzen IFN
Gewichtsverlust	Regelmäßige Ernährung
Autoimmunphänomene	Absetzen IFN
Ribavirin-assoziiert	
Hämolyse	Folsäure, Erythropoetin, Dosisreduktion Ribavirin

Die Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C unterliegen einem kontinuierlichen Wandel. Bei Unklarheiten sollte Kontakt mit einem erfahrenen Zentrum aufgenommen werden. Aufgrund der Komplexität der HIV/HCV-Doppelinfektion sollte die Behandlung möglichst im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen. In Deutschland werden die klinischen Studien über die Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) koordiniert. Ansprechpartner ist Herr Professor Dr. Jürgen Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-16558. Über die KAAD können das nächstgelegene Behandlungszentrum und Studien vermittelt werden.

Akute Hepatitis C

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend Fälle akuter Hepatitis C bei homosexuellen Männern beobachtet. Dabei handelt es sich vorwiegend um Patienten, die sexuelle Kontakte mit sehr hohem Infektionsrisiko hatten (z. B. ungeschützter Analverkehr, insbesondere bei Verwendung von Sex-Toys, Fisten). Die Diagnose der akuten Hepatitis C lässt sich aufgrund der langen Latenzzeit der Antikörperbildung nur anhand von Anamnese, erhöhten Transaminasen (die idealerweise zuvor normwertig waren) und Nachweis von HCV-RNA stellen.

Das optimale therapeutische Vorgehen ist unklar. Die bisher vorliegenden Daten zeigen bessere Ansprechraten von etwa 60 % (bei Genotyp 2/3 etwa 80 %) bei einer frühen Behandlung im Vergleich zur chronischen Hepatitis C, so dass eine Behandlung in der akuten Phase sinnvoll scheint (Vogel 2005). Auf der anderen Seite steht die „spontane“ Ausheilungsrate im Falle einer akuten Infektion, die möglicherweise höher ist als bislang angenommen. Folgendes Vorgehen könnte daher sinnvoll sein: Im Falle einer symptomatischen akuten Hepatitis C (insbesondere Ikterus), wird zunächst für 12 Wochen eine mögliche Ausheilung abgewartet. Wenn die Hepatitis C dagegen asymptomatisch ist und nur zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung diagnostiziert wird, sollte sofort behandelt werden. Die Genotypen 2 und 3 werden mit PEG-IFN alleine, die Genotypen 1 und 4 mit einer Kombination von Ribavirin und PEG-IFN behandelt. Die Medikamente werden dabei wie bei der chronischen Hepatitis C dosiert. Die Behandlungsdauer beträgt immer 24 Wochen.

Aufgrund der wenigen Patienten mit akuter Hepatitis C und des sehr begrenzten Wissens sollten die Patienten 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).

Literatur

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42:615-624. <http://amedeo.com/lit.php?id=15916745>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17194190>
3. Nuñez M, Miralles C, Berdón 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 Aug;23(8):972-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=17725413>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16144064>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16107951>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18257771>
7. Suikowski MS, Dieterich DT, Bini EJ, et al. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:504-506. <http://amedeo.com/lit.php?id=16010180>

558 Spezielle Probleme

8. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21:1073-1089. <http://amedeo.com/lit.php?id=17502718>
9. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15720537>

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 ist regional und in den Risikogruppen unterschiedlich hoch. 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 bei 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.

Das Hepatitis B-Virus hat mit HIV einige Eigenschaften gemeinsam, obwohl es als zirkuläre DNA vorliegt. Hepatitis B ist eines der wenigen nicht-retroviralen Viren, das Reverse Transkription in seinem Replikationszyklus verwendet. Daher kann die Replikation durch Nukleos(t)idische Hemmer der Reversen Transkriptase inhibiert werden. Nach Bindung an einen Rezeptor auf der Zelloberfläche gelangt das Virus mittels Endozytose in die Zelle. Die virale DNA kann bereits kurz nach der Infektion im Nukleus nachgewiesen werden, wo das Virus mittels RNA repliziert, die von Wirts-Enzymen synthetisiert wird. Die zunächst nur teilweise doppelsträngig vorliegende DNA wird vervollständigt und in so genannte „closed circular supercoiled“ DNA (cccDNA) transformiert, die später für die Transkription von mRNA verwendet wird. Das Hepatitis B-Virus repliziert vorwiegend in Hepatozyten. Es kann durch virus-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) grundsätzlich eliminiert werden, indem einerseits infizierte Zellen zerstört werden und andererseits antivirale Zytokine produziert werden, die eine Entfernung des Virus auch ohne Zerstörung der Hepatozyten ermöglichen. Diese Immunantwort ist bei Patienten mit HIV-Infektion jedoch eingeschränkt.

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. Es ist umstritten, ob es eine so genannte latente oder okkulte Infektion gibt (kein Nachweis von HbsAg, aber HBV-DNA). Neuere Arbeiten konnten eine solche okkulte Infektion nicht nachweisen. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung für koinfizierte Patienten bleibt 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 auch auf eine Hepatitis D Superinfektion getestet werden.

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	–	+	–	–	–	–

¹Kontrovers. Siehe Text.

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. Trotz dieser ungünstigen Einflüsse durch die HIV-Koinfektion nimmt die Hepatitis B zunächst oft einen 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 ausgeheilte Hepatitis B (Anti-HBe positiv, HBV-DNA negativ) sind bei Verschlechterung des Immunsystems Reaktivierungen möglich. Interessanterweise wurden auch vereinzelt Reaktivierungen der Hepatitis B unter Immunrestitution nach Einleitung einer ART beschrieben.

Im Gegensatz zum ungünstigen Einfluss auf die Hepatitis B hat eine HIV/HBV-Koinfektion wohl keinen signifikanten Einfluss auf die HIV-Infektion. Allerdings 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.

Prävention

Alle Patienten mit einer HIV-Infektion und negativer 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). Dies gilt insbesondere für Patienten mit weniger als 500 CD4-Zellen/ μl , bei denen die Ansprechrate nur 33 % beträgt. Daher wird empfohlen, dass Patienten mit mehr als 500 CD4-Zellen/ μl mit der üblichen Dosis geimpft werden (jeweils 20 μg ; Monat 0, 1 und 12), während alle anderen ein intensiveres Schema erhalten sollten (jeweils 20 μg ; Monat 0, 1, 2, und die letzte Dosis zwischen Monat 6 und 12). Bei Nichtansprechen (12 Wochen nach einem Impfzyklus überprüfen!) kann die Impfung mit der doppelten Dosis in vier Schritten wiederholt werden (jeweils 40 μg ; Monat 0, 1, 6, und 12). Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μl , die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten, sollten erst nach Einleitung einer ART gegen Hepatitis B immunisiert werden.

Da erfolgreich vakzinierte HIV-Patienten pro Jahr zu etwa 30 % ihre erworbene Immunität verlieren, sollte der anti-HBs-Status einmal jährlich überprüft werden 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 mögliche Prävention der Infektion (Safer Sex, Vermeidung von Nadeltausch 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 entsprechender 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 Nukleosanaloga, Nukleotidanaloga und Interferon (siehe Tabelle 2). Da einige Nukleos(t)ide gleichzeitig gegen HIV wirken, werden HBV-

wirksame Medikamente fast immer als Bestandteil der ART eingesetzt, es sei denn, dass keine Behandlung der HIV-Infektion erforderlich ist. Gleichzeitig gegen HIV und HBV wirken 3TC, FTC, Tenofovir und Entecavir. Nur gegen HBV wirken Adefovir und Telbivudin. Interferon, das bei der HBV-Monoinfektion als Standardtherapie gelten kann, spielt bei HBV/HIV-Koinfektion kaum eine Rolle.

Die antivirale Potenz, gemessen an der Reduktion der HBV-Replikation nach einem Jahr, kann in etwa so gewichtet werden: Entecavir > Telbivudin > Tenofovir > 3TC > Adefovir > FTC. Dabei lässt sich mit Entecavir eine Reduktion der HBV-Replikation um 7 Logstufen, mit Tenofovir um 6, mit 3TC um 5 und mit FTC um 3 Logstufen erreichen. Derzeit haben diese Unterschiede noch keinen Niederschlag in den Therapieempfehlungen gefunden, da unklar ist, ob ihnen eine klinische Relevanz zukommt.

Ein großes Problem ist die mögliche Resistenzentwicklung. So wird bei einer 3TC-Monotherapie eine Mutation im YMDD-Locus des Polymerase-Gens selektiert, die bei mindestens 20 % pro Jahr auftreten kann (bei Mutationen an dieser Stelle kann ähnlich wie bei der Pre-core-Mutante die Bildung von HBeAg unterbleiben). Zwischen 3TC, FTC, Entecavir und Telbivudin bestehen dabei mögliche Kreuzresistenzen, die teilweise durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden können (z. B. wird Entecavir nach 3TC-Vorbehandlung höher dosiert). Adefovir und Tenofovir als Nukleotidanaloga haben dagegen andere Resistenzmechanismen und wirken auch noch nach Versagen der Nukleosidanaloga. Tenofovir scheint sogar noch nach Versagen einer Therapie mit Adefovir aktiv zu sein.

Möglicherweise kann eine Kombination von zwei HBV-wirksamen Medikamenten die Resistenzentwicklung hinauszögern oder gar verhindern. In kleinen Fallserien wurde bislang keine Resistenz beschrieben, wenn ein Nukleosid- mit einem Nukleotidanaloga kombiniert wurde. Allerdings gibt es bislang keinen Nachweis dafür, dass eine Kombinationstherapie auch tatsächlich wirksamer ist. Wegen der potentiellen Nutzen und Erfahrungen aus der HIV-Therapie wird derzeit dennoch eine Kombinationstherapie empfohlen.

Die erforderliche 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 ist meist ohnehin eine kontinuierliche Behandlung der HIV-Infektion notwendig, so dass HBV-wirksame Medikamente dauerhaft in die ART integriert werden.

Wenn HBV-wirksame Medikamente abgesetzt werden, kann das klinische Bild einer akuten Hepatitis auftreten. Dies kann bis zu fatalem Leberversagen führen. Jede Therapiepause bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten muss daher sehr sorgfältig überlegt werden. Bei Wirkungsverlust eines HBV-Medikamentes kann es abgesetzt werden. In dieser Situation ist keine klinische Verschlechterung der Hepatitis zu erwarten.

Es ist zu bedenken, dass die Dosis aller eingesetzten Nukleos(t)idanaloga bei Nierensuffizienz angepasst werden muss.

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 deutlich limitiert (siehe Hepatitis C, Seite 547 und Medikamenten-Teil, Seite 742). Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung ist Interferon kontraindiziert, und bei fortgeschrittener Lebererkrankung sollte es mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

Als Alternative zur medikamentösen Therapie ist bei Leberzirrhose auch an eine Organtransplantation (Seite 587) zu denken.

Tabelle 2. Medikamente für die chronische Hepatitis B bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten

Medikament	Handelsname	Dosierung	Dauer der Therapie
Adefovir	Hepsera®	10 mg täglich	6 Monate über die Serokonversion hinaus
FTC	Emtriva®, auch in: Truvada®, Atripla®	200 mg täglich	6 Monate über die Serokonversion hinaus
Entecavir	Baraclude®	0,5 mg (3TC-naiv) 1 mg (3TC-vorbeh.)	6 Monate über die Serokonversion hinaus
3TC	Epivir®, auch in: Combivir®, Trizivir®, Kivexa®, Cave Zeffix® ¹	300 mg täglich	6 Monate über die Serokonversion hinaus
Telbivudin	Sebivo®	600 mg täglich	6 Monate über die Serokonversion hinaus
Tenofovir	Viread®, auch in: Truvada®, Atripla®	300 mg täglich	6 Monate über die Serokonversion hinaus
Interferon- α	IntronA®, Roferon-A®	5 MU pro Tag oder 10 MU 3 x / Woche	HBeAg+ 4-6 Monate HBeAg- 12 Monate
pegyliertes Interferon	Pegasys®, PEG-Intron®	Pegasys® 180 μ g 1 x / Woche PEG-Intron® 1,5 μ g/kg 1 x / Woche	Nur Pegasys® ist für die Hepatitis B bei monoinfizierten Patienten zugelassen. Behandlungsdauer 12 Monate.

¹Zeffix, die niedrigere 3TC-Dosis, sollte bei HIV-Koinfektion nicht verwendet werden.

Behandlungsempfehlungen

Grundsätzlich ist angesichts beschleunigter Progression und erhöhter Mortalität bei jedem koinfizierten Patienten eine Behandlung zu erwägen. Sie ist nach aktuellen Empfehlungen (Alberti 2005, Soriano 2005, Rockstroh 2008) sinnvoll bei:

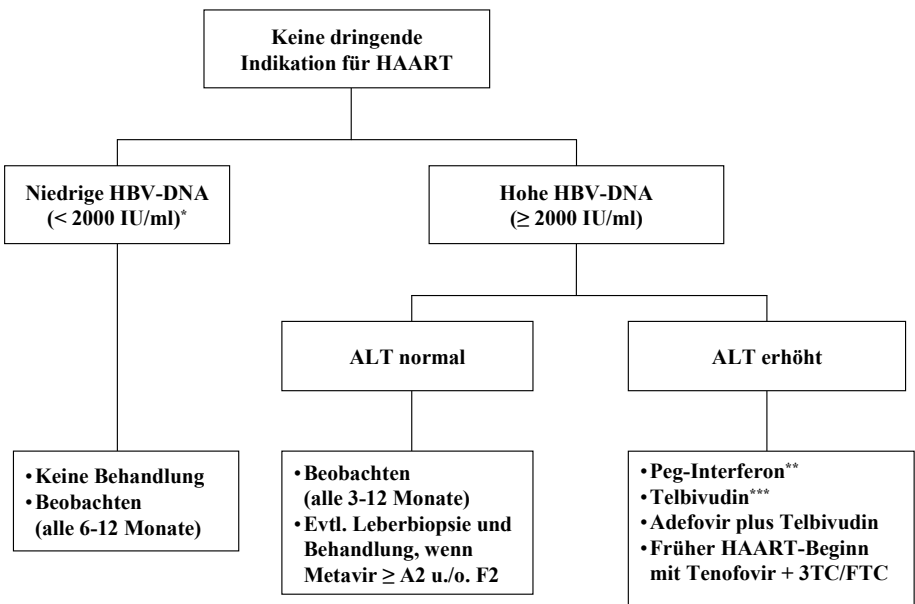
- HBV-Replikation > 2.000 IU/ml (1 IU/ml entspricht etwa 5 Kopien/ml, abhängig vom verwendeten Assay): es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Virämie und dem Progressionsrisiko zu Leberzirrhose und HCC. Daher ist die HBV-Replikation der wichtigste Parameter für die Therapieentscheidung.
- 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. 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 Lebersteifheit als Maß für die Leberfibrose bestimmt wird. Möglicherweise wird daher dem Fibrosegrad künftig eine größere Rolle bei der Indikationsstellung zukommen. Die Bedeutung einer Leberbiopsie wird dagegen abnehmen. Sie wird gemäß den aktuellen Konsensusempfehlungen noch für gesunde Carrier empfohlen (HBsAg positiv, aber keine anderen Marker einer Replikation).

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).

Für verschiedene Situationen gibt es Therapieempfehlungen (Abb. 1 und 2). Dabei ist unbedingt zu bedenken, dass die ART nicht aufs Spiel gesetzt werden sollte: 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 dürfen nicht als Bestandteil der ART angesehen werden.



* 1 IU/ml entspricht etwa 5 Kop/ml, abhängig vom verwendeten Assay

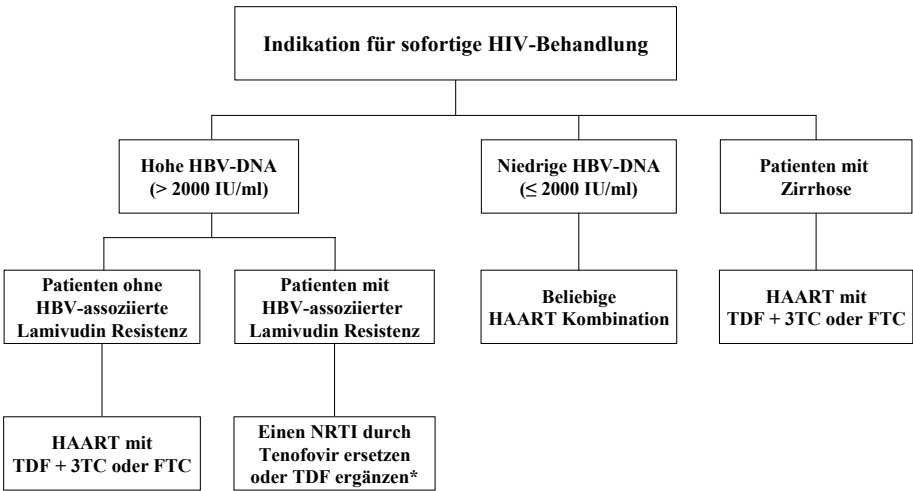
** Günstige Faktoren für eine Interferon-Therapie sind: HBeAg +, Genotyp A, erhöhte ALT und niedrige HBV-DNA

*** Wenn HBV-DNA nach 24 Wochen noch pos., sollte Adefovir hinzugefügt werden

Abbildung 1: Vorgehen b. HIV/HBV-Koinfektion ohne ART-Indikation (mod. n. Rockstroh 2008)

Entscheidend ist daher, ob gleichzeitig eine ART-Indikation vorliegt:

- Bei Patienten ohne ART-Indikation sollten Substanzen ohne HIV-Aktivität verwendet werden (z. B. Adefovir, Telbivudin oder Interferon; siehe Abbildung 1). 3TC, FTC, Entecavir und Tenofovir sind dagegen zu vermeiden.
- Bei Patienten mit ART-Indikation sollten immer Medikamente in die Kombination integriert werden, die gegen beide Viren wirken (Abbildung 2). So bietet sich bei unbehandelten Patienten ein NRTI-Backbone aus Tenofovir+FTC/3TC an.



*Wenn mit der HIV-Behandlung vereinbar. Abbildung modifiziert n. Rockstroh 2008.

Abbildung 2: Vorgehen bei HIV/HBV-Koinfektion und ART-Indikation.

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 (GOT, GPT) und eine signifikante Reduktion der HBV-DNA werden anfänglich nahezu immer erreicht. GPT-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. Eine HBeAg-Serokonversion kann in etwa 25 % der Fälle erreicht werden. Ein HBsAg-Verlust wird nach einjähriger Interferontherapie lediglich bei 5-10 % der Patienten beobachtet, unter NRTI-Therapie noch seltener.

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 derzeit keine ausreichenden Daten zu einem solchen

Vorgehen vorliegen (z. B. Gefahr der raschen Resistenzentwicklung bei früher Therapie mit dann fehlenden Optionen).

Literatur

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42:615-624. <http://amedeo.com/lit.php?id=15916745>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15802978>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18257771>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15718833>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12493258>

22. GBV-C-Infektion

Matthias Stoll

Anfang des letzten Jahrhunderts erzielte der Österreicher 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 Gedanken, dass selbst eine Infektion mit einem obligat pathogenen Erreger in bestimmten Situationen auch etwas Gutes bewirken kann.

Das GB-Virus C ist ein Flavivirus und sehr nahe verwandt mit dem Hepatitis C Virus. Der Name GB-Virus geht zurück auf frühe Experimente zur Übertragung von akuter Hepatitis vom Menschen auf Affen. Der Index-Patient – ein 34-jähriger ärztlicher Kollege des Autors (Deinhardt 1967) – hatte die Initialen „G.B.“.

Nach Identifizierung der Primatenviren GBV-A und GBV-B wurde beim Menschen das nahe verwandte GB-Virus-C (GBV-C) Mitte der 1990er Jahre gefunden – und hat seither die Diskussion der alten Idee um eine möglicherweise für den Verlauf der HIV-Infektion günstigen Koinfektion wieder belebt. Schon zuvor aber ist GBV-C in seiner noch jungen Medizinhistorie für Überraschungen gut gewesen: Wegen seiner Verwandtschaft zu GBV-A und GBV-B, die in Affen eine Hepatitis auslösen und seinem ersten Nachweis in Menschen mit einer Hepatitis wurde GBV-C anfangs auch als „Hepatitis G Virus (HGV)“ bezeichnet. Diesen vielleicht etwas voreilig gegebenen Namen sollte man heute nicht mehr verwenden, weil GBV-C weder für sich allein eine Hepatitis verursacht noch eine bestehende Hepatitis verschlechtert (Berenguer 1996, Tillmann 1998, Rambusch 1998, Stark 1999). Trotz intensiver Suche hat man bis heute keine Erkrankung mit der GBV-C Infektion in Zusammenhang bringen können. Dabei ist das Virus in der Menschheit ausgesprochen verbreitet: Bei Blutspendern findet man in ca. 10-30 % spezifische Antikörper gegen GBV-C und bei bis zu 5 % eine replikative GBV-C Virusinfektion. Weil das Virus nicht krank macht, wird auf einen GBV-C-Routinenachweis verzichtet. 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).

GBV-C wird mukosal und parenteral übertragen, also ähnlich wie HIV, HBV und HCV. Daher wurde GBV-C besonders häufig bei HIV-infizierten Patienten, bei Personen mit intravenösem Drogengebrauch oder bei homosexuellen Männern gefunden.

Ist GBV-C ein freundliches Virus?

Als Ende der 90er Jahre eine deutsche und kurz darauf eine japanische Arbeitsgruppe erstmals von einer langsameren HIV-Progression bei GBV-C-virämischen gegenüber GBV-C-negativen HIV-Patienten berichteten (Toyoda 1998, Heringlake 1998), fand dies zunächst kaum Beachtung. Das änderte sich, als 2001 zwei zeit-

gleich publizierte Studien mit größeren Fallzahlen und einer längeren Nachbeobachtungszeit erneut einen günstigeren Verlauf und einen Überlebensvorteil für GBV-C-virämische HIV-Patienten zeigten (Tillmann 2001, Xiang 2001). Zum Teil in reißerischer Weise wurde daraufhin in der internationalen Presse über das „Wundervirus, das AIDS verhindern kann“ berichtet. Patienten fragten nach Bezugsquellen für GB-Virus C, weil sie sich selbst damit infizieren wollten. Mit dieser marktschreierischen Sekundärberichterstattung ist die GBV-C-Story in der wissenschaftlichen Szene anfänglich unfreiwillig etwas in Misskredit geraten – und damit auch die Sachdiskussion der Daten. Bis heute ist aber eine ganze Reihe von Studien zum Einfluss des GBV-C-Status auf Surrogatmarker und klinischen Verlauf der HIV-Infektion publiziert worden. Und nachdem anfangs große Ratlosigkeit auf der Suche nach einer Hypothese bestand, auf welchem Wege das apathogene Virus (GBV-C) dem pathogenen (HIV) Sand ins Getriebe streuen könnte, verwirrt uns inzwischen die Grundlagenforschung damit, dass dies vermutlich auf einer Vielzahl unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen geschieht.

Tabelle 1. Stadien und serologische Marker einer GBV-C-Infektion

Marker	GBV-C-Virämie (RNA)	Anti-E2-Antikörper
Status / Nachweismethode	PCR	ELISA
GBV-C negativ	Nein	Nein
GBV-C-Replikation	Ja	Nein
Abgelaufene GBV-C-Infektion	Nein	Ja

Zunächst bestand allerdings berechtigter Zweifel an der Bedeutung der Analysen, weil epidemiologische Studien und Kohortenanalysen per se letztlich nichts zur Aufklärung pathophysiologischer Ursachen beitragen können. Zudem wurden heterogene Kohorten mit uneinheitlicher Methodik untersucht: Einige Studien hatten den Zustand der GBV-C Replikation nur bei Baseline und nicht weiter im Verlauf nachuntersucht. Übereinstimmend fand sich kein Unterschied beim Vergleich von HIV-Infizierten ohne Kontakt zum GB-Virus-C (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:

Eine Reihe von 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 und/oder eine bessere Lebensqualität.

Andererseits fanden andere Studien, zum Teil mit beträchtlichen Nachbeobachtungszeiten, keinen Effekt einer GBV-C-Virämie auf die HIV-Infektion – weder einen positiven noch einen negativen (Sabin 1998, Birk 2002, Bjorkman 2004, Kaye 2005, Williams 2005). Allerdings ist anzumerken, dass in einer Studie nicht zwischen anti-E2-Antikörper-positiven und GBV-C-RNA-positiven Patienten unterschieden wurde (Sabin 1998). Zwei Studien (Kaye 2005, Williams 2005) wurden an Frauen durchgeführt, so dass möglicherweise ein geschlechtsspezifischer modulierender Effekt von GBV-C auf HIV – vorwiegend bei Männern – bestehen könn-

te. Andererseits beschreibt eine Studie bei Schwangeren eine niedrigere HI-Virämie für GBV-C-virämische Frauen mit niedrigeren vertikalen Transmissionsraten in der „Prä-HAART-Ära“ (Handelsmann 2006). Außerdem gibt es regional unterschiedlich verteilte GBV-C Genotypen. Dabei zeigte eine multizentrische Studie, dass der Genotyp 2 mit unerwartet hohen CD4-Zellzahlen assoziiert war (Schwarze-Zander 2006), so dass auch dieser Effekt die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse in den Kohortenstudien erklären könnte.

In der Amsterdam-Kohorte (van der Bij 2005) wurde zwar ein ungünstiger klinischer und immunologischer Verlauf für die GBV-C-RNA-positiven HIV-Infizierten beobachtet – aber auch diese Studie fand für Patienten, bei denen die GBV-C-Virämie über Jahre persistierte, eine geringere Mortalität. Damit steht diese Untersuchung wiederum im Einklang mit Studien, die einen günstigeren Verlauf für GBV-C-RNA-positive Patienten gefunden hatten. Die Patienten, die im Verlauf 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).

Unter ART fand eine kürzlich publizierte Metaanalyse insgesamt einen klinischen Benefit in Abhängigkeit von der Zeitspanne, in der nach HIV-Serokonversion die GBV-C-Virämie fortbestand (Zhang 2006).

Hypothesen und Kontroversen zum Pathomechanismus

Letztlich bleibt aber die Frage somit noch offen, ob in diesen Beobachtungen zuerst das Huhn (GBV-C) da war oder das Ei (guter Immunstatus): Einige Autoren favorisieren daher die Hypothese, dass die anhaltende GBV-C-Replikation nicht Ursache, sondern Epiphänomen des guten Immunstatus sein könnte. GBV-C repliziert in CD4-Zellen, und die Replikation könnte allein deswegen nachlassen, weil die Menge der CD4-Zellen abnimmt (van der Bij 2005). Dass aber gerade Patienten mit einem schlechten Immunstatus zu einer – CD4-Zellabhängigen – spezifischen humoralen Immunantwort gegen GBV-C in der Lage sein sollen und Anti-E2-Antikörper bilden, die sie zuvor mit einem guten zellulären Immunstatus nicht entwickeln konnten, spricht gegen diese Hypothese.

Für einen ursächlichen Einfluss der GBV-C-Replikation auf die Progression der HIV-Infektion könnten folgende bisher beschriebene Mechanismen sprechen:

E2-Hüllprotein des GBV-C: In GBV-C infizierten peripheren Blutzellen kommt es zu einer verminderten Expression von Chemokinrezeptoren (CCR5 und CXCR4) auf CD4- und CD8-Zellen. Hierfür verantwortlich ist eine E2-Protein-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 (zusätzlicher?) nicht über RANTES vermittelter Effekt des E2-Hüllproteins sowohl R5- als auch X4-trope HI-Viren inhibiert und dass der Pathomechanismus dafür vor dem Virusentry liegt, also Fusion oder Bindung von HIV inhibiert (Jung 2007).

Diese Effekte des E2 hingegen waren durch Anti-E2-Antikörper zu inhibieren gewesen.

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). Die Folge der dadurch verminderten Chemokinrezeptor-Expression ist wiederum eine verminderte HIV-Replikation.

NS3A bis NS5A Protein des GBV-C: Die Erlanger Arbeitsgruppe konnten 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).

RANTES wurde als Pathomechanismus sowohl der durch E2 als auch der durch NS5A des GBV-C Virus vermittelten Inhibition der HIV-Replikation von mehreren Autoren beschrieben (s.o.). 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.

Modifikationen des Zytokinmilieus: In einer Studie fanden sich bei HIV-Infizierten Veränderungen im Zytokinprofil der CD4-Zellen, die bei GBV-C/HIV-Koinfizierten nicht nachweisbar waren (Nunnari 2003).

Effekte auf das unspezifische Immunsystem: Direkte und indirekte Mechanismen von GBV-C und antigenen Bestandteilen von GBV-C auf die HIV-Replikation wurden beschrieben. Die Untersuchung NK-Zell-vermittelter Pathomechanismen in GBV-C virämischen Patienten mit HIV-Infektion zeigte eine verminderte Expression von Fas-Liganden (CD69) auf NK- und T-Zellen und könnte damit auf eine geringere Apoptose-Rate hindeuten (Mönkemeyer 2006).

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. Aber handelt es sich hier wirklich um eine gesundheitsfördernde Infektion? Mehrere, noch ganz oder teilweise offene Fragen stellen sich:

1. Bewirkt allein die GBV-C-Replikation die beobachteten Veränderungen im Verlauf der HIV-Infektion oder ist die anhaltende GBV-C-Replikation ein sekundäres Epiphänomen, das sich besonders häufig bei HIV-Infizierten findet, die aus ganz anderen Gründen eine geringe Krankheitsprogression aufweisen?
2. Über welchen der verwirrend vielfältigen beschriebenen Mechanismen wird ein günstiger Effekt auf den Verlauf der HIV-Infektion ausgeübt?
3. Wenn es gelingt, den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus hinreichend aufzuklären: Können wir dieses Wissen künftig in neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der HIV-Infektion umsetzen?
4. Wird ein hypothetischer künftiger Ansatz eher eine pharmakologische Anleihe sein, indem z.B. aus inhibitorisch wirksamen molekularen Bestandteilen von GBV-C neue Therapeutika abgeleitet werden? Oder ist in einer Welt mit be-

grenzten Ressourcen für den weltweiten Kampf gegen HIV ein biologischer Ansatz denkbar, mit einer vor der Progression des Immundefekts „schützen- den“ chronisch replikativen Infektion mit einem natürlich vorkommenden für den Menschen apathogenen Virus?

5. Sollte tatsächlich ein solcher biologischer Ansatz in Zukunft verfolgt werden: Gibt es möglicherweise einen differentiellen Einfluss unterschiedlicher GBV-C Subtypen? Und wie könnte dann die notwendige dauerhafte Replikation von GBV-C erreicht und aufrechterhalten werden?

Berechtigte Hoffnung in weitere Fortschritte besteht bei der Aufklärung des Pathomechanismus, weil es jetzt erstmals gelungen ist, ein *in vitro* System zu etablieren, in dem GBV-C repliziert (Jung 2008b). Damit ist zu erwarten, dass rasch mehr und klarere Evidenz in das verwirrende Puzzle um die Wechselwirkungen zwischen HIV und GBV-C kommen wird.

Die Geschichte des GBV-C bleibt also weiterhin spannend. Die nähere Zukunft wird mit den verbesserten methodischen Optionen und neuen experimentellen Ansätzen sicher weitere Erkenntnisse über mögliche Mechanismen der Interaktion zwischen HIV und GBV-C sowie individualspezifische Wirtsfaktoren bringen. Aus dem Verständnis solcher Mechanismen könnten wir modellhaft Einsicht in die Regulation der HIV-Infektion und ihrer klinischen Progression bekommen. Dies wird möglicherweise ganz entscheidend bei der Entwicklung von Therapiekonzepten helfen können. Diese Konzepte sind schon deswegen von Bedeutung, weil ein günstiger Effekt einer GBV-C-Replikation selbst unter den jetzt schon vorhandenen Möglichkeiten einer ART evident bleibt – ein Beweis dafür, dass wir auf zusätzliche Optionen in der Therapie nicht werden verzichten können.

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8942736>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12461426>
3. Bjorkman P, Flamholz L, Naucier A, Molnegren 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060435>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=4960092>
5. Chang Q, McLinden JH, Stapleton JT, Sathar MA, Xiang J. Expression of GB virus C NS5A protein from genotypes 1, 2, 3 and 5 and a 30 aa NS5A fragment inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication in a CD4+ T-lymphocyte cell line. *J Gen Virol* 2007;88:3341-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=18024904>
6. 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>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17310087>
8. Heringlake S, Ockenga A, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9607857>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17314528>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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 women infected with HIV-1 and HIV-2. *Clin Infect Dis* 2005;40:876-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736023>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068572>
15. Mönkemeyer M, Heiken H, Schmidt R. Decreased fas expression on natural killer cells in GBV-C co-infected HIV-1 patients. Abstract 848, 13th CROI 2006, Denver. <http://www.retroconference.org/2006/PDFs/848.pdf>
16. Nattermann J, Nischalke HD, Kupfer B, et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. *AIDS* 2003; 17:1457-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=12824783>

572 Spezielle Probleme

17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12834315>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9531689>
19. Sabin CA, Devereux H, Kinson Z, et al. Effect of coinfection with hepatitis G virus on HIV disease progression in hemophilic men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 546-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=9859971>
20. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, et al. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfected patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. *J Infect Dis* 2006; 194: 410-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16845623>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10502260>
22. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11547740>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9696000>
24. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15370061>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964548>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17101461>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9495219>
28. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15688280>
29. 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>
30. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, E et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004, 350:981-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=14999110>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15207954>
32. 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>
33. Xiang J, McLinden J, Chang Q, Kaufman T, Stapleton J. GB virus C NS5A protein expression decreases HIV replication in jurkat cells. Abstract, 12th CROI 2005, Boston. <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25208.htm>
34. Xiang J, McLinden JH, Chang Q, Kaufman TM, Stapleton JT. An 85-aa segment of the GB virus type C NS5A phosphoprotein inhibits HIV-1 replication in CD4+ Jurkat T cells. *PNAS* 2006, 103:15570-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=17030806>
35. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11547739>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10858179>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1649463127>

23. HIV und Niere

Ansgar Rieke

Ein Viertel des Herzzeitvolumens dient der Nierendurchblutung – obwohl die Nieren selbst gerade einmal 0,5 % des Körpergesamtgewichtes ausmachen. Etwa alle 20 Minuten wird das gesamte Blutplasma durch die Nieren gereinigt. Es verwundert daher nicht, dass Nierenglomeruli Zielorgan einer hämatogenen Infektion sein können und dass eine virale Infektion, entweder direkt oder sekundär über eine Immunreaktion, zur Glomerulonephritis führen kann. Die HIV-Infektion, Hepatitiden sowie bakterielle Infektionen sind dafür Beispiele. Davon abzugrenzen sind medikamentös-toxische Nierenschäden, die besonders das Interstitium und den dem Glomerulum nachgeschalteten Tubulusapparat betreffen und mit denen wir uns im Zeitalter antiretroviraler Kombinationstherapien zunehmend beschäftigen müssen.

Nephroprotektion

Mit ART sinkt zwar die AIDS-bedingte Mortalität; gleichzeitig gewinnen Organversagen von Herz, Leber und Nieren an Bedeutung (Selik 2002). Ein akutes Nierenversagen ist bei HIV-Patienten doppelt so häufig wie bei nicht infizierten, auch die adjustierte Mortalität in der Klinik ist signifikant höher (Wyatt 2006). Analog zu Diabetes mellitus und anderen Stoffwechselerkrankungen sind, obwohl bei HIV noch nicht belegt, als Therapieprinzipien hervorzuheben: Nikotinverzicht und eine Blutdruckeinstellung auf Werte unter 130/80 mm Hg. Prävention bzw. Behandlung eines Diabetes mellitus oder auch eines metabolischen Syndroms sind wahrscheinlich langfristig günstig für den Erhalt der Nierenfunktion. Die durch HIV-bedingten Veränderungen des Glomerulums und des Tubulus-Apparates sollten derzeit jedoch eher Anlass sein, eine ART zu beginnen und fortzuführen, statt sich zu sehr Sorge um ihre potentiell nephrotoxische Wirkung zu machen.

Klinik und Diagnose einer Nephropathie

Leitsymptom einer Glomerulonephritis (GN) ist die **Proteinurie** und das „**Nephritische Sediment**“. 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 nephritisches Syndrom mit Ödemen, Hypalbuminurie, Hyperlipidämie und Proteinurie von über 3,5 g/Tag, wobei auch eine milde Proteinurie möglich ist. Die Koinzidenz von Proteinurie und Erythrozyturie ist pathognomonisch 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 5 Akantozysten pro Gesichtsfeld gelten als signifikanter Hinweis für eine GN. Bei einer erheblichen Erythrozyturie sind Blutungen unterhalb des Nierenbeckens (Tumore der ableitenden Harnwege?) mittels Sonografie und Zystoskopie auszuschließen.

Das **Ausmaß der Proteinurie** mit Eiweißverlust, die Dysbalance der Serumeiweißfraktionen sowie die Nierenrestfunktion bestimmen die Klinik. Ödeme, Lidödeme, Müdigkeit, Leistungsminderung, Infektanfälligkeit, Hyperlipidämie, Anämie, metabolische Azidose, Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, auch venöse Thromben und eine neu diagnostizierte arterielle Hypertonie sind in ihrem Ausmaß abhängig von der Dauer und Intensität der Niereninsuffizienz.

Ein **erhöhtes Serumkreatinin** ist erst ab einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von über 50 % zu erwarten. Clearancemessungen können den „Kreatinin-blinden“ Bereich einer beginnenden Niereninsuffizienz frühzeitiger erfassen. Dafür gibt es drei Verfahren :

1. Formel nach Cockcroft und Gault: $((140 - \text{Alter}) \times \text{kg Körpergewicht})$ geteilt durch $(\text{Serumkreatinin mg/dl} \times 72)$. Bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert.

2. MDRD-Formel: Sie ist genauer und benötigt nur Labordaten (Kreatinin, Harnstoff, Albumin), Alter und Geschlecht. Die Formel lautet:

$$\text{Kreatinin-Clearance [MDRD]} = 170 \times \text{Krea [mg/dl]}^{0,999} \times \text{Alter}^{-0,176} \times (\text{Harnstoff [mg/dl]} \times 0,46)^{-0,170} \times \text{Albumin [g/dl]}^{0,318} \quad (\text{für Frauen: } \times 0,762)$$

3. Cystatin C-Clearance: Cystatin C ist ein vom Organismus konstant gebildetes niedermolekulares Protein, das unabhängig von Geschlecht, Muskelmasse, Alter mit geringer intraindividuelle Variabilität (< 5%) frei filtriert wird. Die Bestimmung ist allerdings nicht preiswert. Die Formel lautet: $\text{GFR (ml/min//1,73m}^2) = 78 \times 1 / \text{CysC (mg/l)} + 4$ oder: $87 \times 1 / \text{CysC (mg/ml)} - 6,9$

Interstitielle Nierenerkrankungen betreffen nicht das Glomerulum. Insbesondere unter Indinavir kann eine sterile Leukozyturie als Zeichen einer interstitiellen Schädigung auftreten und zu einem Verlust der Nierenfunktion führen.

Eine **Leukozyturie** muss 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.

Eine **Schädigung des Tubulussystems** ist das Fanconisyndrom (tubulotoxischer Schaden) und hat als Leitsymptom Glukosurie + Phosphaturie bei normalem Blutzucker (Absenken der Nieren-Glukoseschwelle) + Hypophosphatämie. Die Patienten sind müde und abgeschlagen, die Symptomatik ist sehr uncharakteristisch, mit Müdigkeit und Schwäche und oft fällt erst spät (wenn überhaupt) ein erhöhtes Serumkreatinin auf.

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 Gramm/Tag).

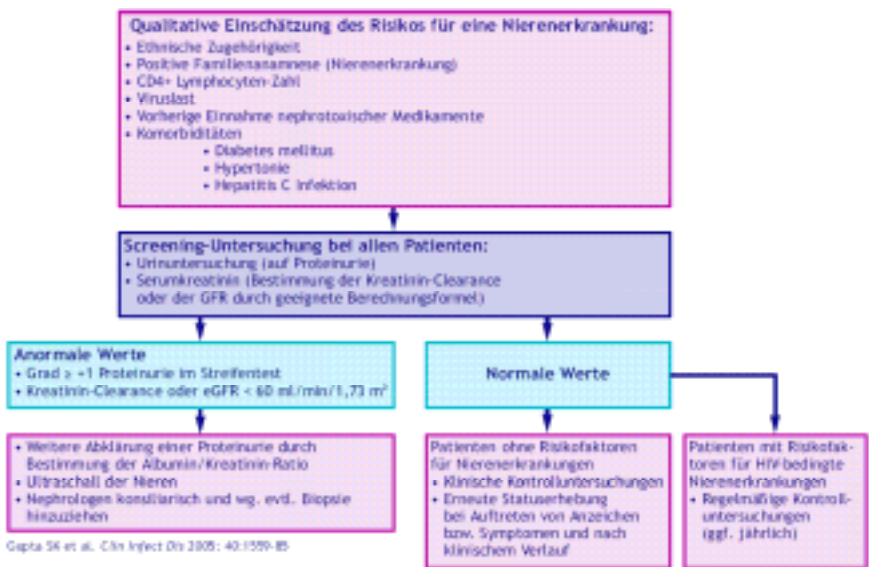


Abbildung 1: Leitliniendiagramm zur Einschätzung des renalen Risikos bei HIV.

Eine Nierenfunktionsverschlechterung kann gelegentlich auch Symptom einer HIV-Infektion und somit Anlass sein, eine antiretrovirale Therapie zu beginnen. Bei der Bildgebung 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.

HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Die HIVAN ist die besonders bei Afroamerikanern beobachtete Form eines rapiden Nierenfunktionsverlustes. Ende 2006 waren in Deutschland 62 HIV-positive Dialysepatienten gemeldet (neu in 2006: 8 Dialysepatienten mit HIV gemeldet, Quasi Niere-Bericht 12/2007). Risikofaktoren sind neben einer genetischen Prädisposition (Afroamerikaner zu 97 %) männliches Geschlecht und Drogenabusus.

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 weniger als 10 Monaten zur Dialysepflicht führen (Szczech 2001). Der Blutdruck ist normoton oder nur mäßig erhöht, die Nieren sind sonografisch eher normal groß. Trotz Hämodialyse beträgt die Ein-Jahres-Mortalität etwa 50 %; unter einer antiretroviralen Therapie immer noch etwa 30 %.

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 (Winston 2001).

Aus der Erfahrung anderer FSGN-Formen lässt sich ableiten, dass nur eine frühzeitige ART – noch vor der Vernarbung der Glomeruli durch die Grunderkrankung – Aussicht auf Erfolg bietet. Es muss schnell reagiert werden: die HIVAN ist unabhängig von CD4-Zellzahl und Viruslast behandlungsbedürftig! Für die Auswahl des Therapieregimes gibt es keine Empfehlungen, allerdings muss die renale Elimination (Dosisanpassung) der Substanzen beachtet werden (vgl. auch Tabelle 2). Die ART sollte durch ACE-Hemmern 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 (Haas 2005, Gupta 2005).

Postinfektiöse Glomerulonephritiden

Viele Erreger können eine akute postinfektiöse GN oder andere Formen einer chronischen GN auszulösen oder unterhalten. Viren wie CMV, EBV, VZV sind dazu in der Lage, ebenso Influenzaviren, Adenoviren oder Parvovirus B19. Aber auch nach einer Lues und Infektionen mit Staphylokokken, Pneumokokken, Legionellen, Salmonellen und anderen Erregern kann eine akute postinfektiöse GN auftreten.

Eine Sonderform ist die *membranöse Glomerulonephritis*, bei der als klassische „Sekundär-GN“ ein Malignom und eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden müssen. 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-Infektion getriggert bzw. ausgelöst werden kann. Die postinfektiöse GN wird spezifisch behandelt (s. u.); gleichzeitig wird die zugrunde liegende Infektion therapiert.

Eine Hepatitis C-assoziierte GN kann auch unabhängig von der Leberhistologie Anlass zu einer HCV-Therapie mit Interferon/Ribavirin sein (Dosisanpassung beachten). Ribavirin sollte bei einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min/1,73 m²

wegen der Gefahr einer anhaltenden Anämie allerdings nicht mehr eingesetzt werden. Bei einem nephrotischen Syndrom infolge einer Kryoglobulinämie bei Hepatitis C sind auch eine niedrig dosierte Interferon-Erhaltungstherapie oder andere anti-entzündlich wirkende anti-Lymphozytentherapien zu erwägen.

Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis

Bei allen Formen postinfektiöser GN wird immer zuerst die Grunderkrankung behandelt. Das gilt auch für eine Hepatitis B, Hepatitis C und natürlich für die HIV-Infektion.

Besonders wichtig ist daneben die Blutdruckeinstellung auf Zielwerte unter 130/80 mmHg bzw. unter 120/80 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 erfordert eine Antikoagulation.

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*, Seite 767). 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 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.	Fosinorm® 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. Es ist daher wichtig zu wissen, dass bereits der einmalige Einsatz eines Analgetikums (Ibuprofen) zu einem Nierenversagen führen kann. Dies ist prinzipiell auch unter jeder antiretroviralen Therapie denkbar. Bei einem Therapiewechsel ist daher 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.

Akute 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 ABC entstehen. Unter Atazanavir und T-20 wurden membranproliferative Glomerulonephritiden beschrieben. Einige spezifische, medikamentös-toxische Nierenschäden sollten bekannt sein:

Indinavir-assoziierte Nephropathie

Unter den früher verwendeten Indinavir-Dosen lag die kumulative Häufigkeit einer symptomatischen Nephrolithiasis bei über 10 %, das Spektrum reichte von der asymptomatischen Kristallurie bis hin zu Nierenversagen. Nierenprobleme sind unter der heutigen geboosterten Dosis seltener. In der Röntgenübersichtsaufnahme ist ein Indinavir-Stein in der Regel nicht zu sehen. In Verbindung mit Kalzium kann er jedoch als gemischtes Konkrement röntgendicht wirken und deshalb mit einem Kalzium-Oxalat-Stein verwechselt werden. Uratsteine sind röntgentransparent.

Es sollte beachtet werden, dass auch andere Medikamente eine Kristallurie verursachen und erst durch die Kombination mit Indinavir zur Nephrolithiasis führen können. Dazu zählen z. B. Ampicillin, Aciclovir, Aspirin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Vitamin C, Sulfonamide und andere Medikamente, die zu einer Erhöhung der Harnsäure führen. Forcierte Flüssigkeitsgabe mit Buscopan und Analgetika können die Akutsituation einer Nierenkolik meist ambulant lösen.

Bereits Ende der 90er Jahre wurde (Fellay 2001, Boubaker 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. Das bekannteste Beispiel ist die Glukoseschwelle der Niere. Eine Transportstörung des Tubulussystems kann aber auch auf antivirale Medikamente wie Cidofovir, Tenofovir und Adefovir zurückgeführt 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.

Nicht jede **Hypophosphatämie** ($< 0,8$ mmol/l) ist ein Fanconi Syndrom, sondern findet sich auch unter Alkoholeinfluss, Diabetes, Kachexie, Diarrhoe oder bei einer Störung des Vitamin D- Stoffwechsels. Bei unbehandelten HIV-Patienten findet sie sich in etwa 10 %, unter ART bei 23 % und unter Tenofovir, bei 31 % (Day 2005). Die Gründe können vielfältig sein, so z.Bsp. eine zu geringe Aufnahme (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.

In Fallberichten wurde ein Nierenversagen vor allem bei vorgeschädigten Nieren beschrieben, meist unter geboosterten PI-Regimen mit Tenofovir sowie bei Begleiterkrankungen wie z. B. 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. Im Einzelfall kann auch ein Regime aus lediglich zwei geboosterten PIs oder auch Raltegravir „als nieren-neutrale Lösung“ gegeben werden. Bei Nierengesunden bestehen dagegen derzeit keine Einschränkungen. Allerdings kann nur zu einem sorgfältigen Monitoring von Serumkreatinin, Proteinurie, Erythrozyturie, Glukosurie und Serumphosphat geraten werden.

Tenofovir und Niere

Angesichts des breiten Einsatzes von Tenofovir muss die renale Langzeittoxizität beachtet werden. Die Inzidenz der an die Herstellerfirma Gilead bis April 2005 gemeldeten unerwünschten renalen Ereignisse seit Zulassung auf der Basis von 455.392 Patientenjahren lag bei 29,2 pro 100.000 Patientenjahre (Nelson 2006). Allerdings liefert das Meldeverhalten kein realistisches Abbild der Realität.

Als renales Ereignis ist unter Tenofovir das Fanconi-Syndrom führend (Inzidenz 22,4/100.000 Patientenjahre), einer renalen Funktionsstörung, die praktisch immer

als **Hypophosphatämie** in Verbindung mit einer normoglykämischen Glukosurie und mittelschweren Proteinurie auftritt (siehe oben). Sie tritt im Mittel 7 Monate nach Beginn auf und bildet sich 4 bis 8 Wochen nach Absetzen wieder zurück (Izzedine 2004). Eine isolierte Hypophosphatämie ohne Glukosurie bei HIV ist noch kein Fanconi-Syndrom und kann genauso 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 Kreatininclearance, Glukosurie, Proteinurie, Hypokaliämie, Azidose) unter Tenofovir nicht häufiger als in den Kontrollgruppen. Dies galt auch für Verlaufsbeobachtungen über fünf Jahre. Bei vorbehandelten Patienten wurde allerdings nach 24 Wochen in 13 % (113 Wochen: 22 %) eine Hypophosphatämie beobachtet. Diese war häufiger als im Plazeboarm, jedoch nicht mit anderen tubulotoxischen Zeichen assoziiert (Gallant 2004+2006). Die mediane Zeit bis zu renalen Nebenwirkungen betrug in einer Studie etwa 9 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). Kohortenanalysen zeigen CD4-Zellen < 50/μl, ein Alter > 45 Jahre, Diabetes und stark vorbehandelte Pat. als Risikofaktoren (Moore 2007).

Tenofovir wird wie die anderen NRTIs 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 durch in vitro-Studien bestätigt (Izzedine 2005, Ray 2005).

Nierengesunde Patienten sollten im ersten Behandlungsjahr unter Tenofovir monatlich, danach dreimonatlich überwacht 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, Fanciclovir, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, IL-2). In diesen Fällen sind u.U. auch wöchentliche Kontrollen notwendig.

Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz

Es sind immer auch die Fachinformationen zu beachten. 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 (vgl. Tab. in der Fachinfo). Bei Fixkombinationen ist immer die am stärksten kumulierende Substanz für die Dosierung bei Niereninsuffizienz maßgeblich. Ab einer GFR < 50 ml sind sie deshalb nicht mehr einsetzbar.

Tabelle 2: Dosierung von NRTIs bei Niereninsuffizienz

Substanz	Standarddosierung	CrCl (ml/min)	Dosierung
AZT (Retrovir [®])	2 x 250 mg	> 10	2 x 250 mg
		< 10	300 – 400 mg
3TC (Epi [®])	1 x 300 mg oder 2 x 150 mg	> 50	Standarddosis
		30 – 49	1 x 150 mg
		< 30	erste Dosis 150 mg (15 ml), dann 100 mg (10ml)/die
		< 5	50 mg (5 ml) Initialdosis, dann weiter mit 25 ml (2,5 ml)/die
AZT+3TC (Combivir [®])	2 x 1 Tabl.	> 50	Standarddosis
		< 50	Nicht empfohlen
ABC (Ziagen [®])	2 x 300 mg	> 20	Standarddosis
		< 20	Vermeiden
AZT+3TC+ABC (Trizivir [®])	2 x 1 Tabl.	> 50	Standarddosis
		< 50	Nicht empfohlen
D4T (Zerit [®])	2 x 40 mg (> 60 kg) 2 x 30 mg (< 60 kg)	> 50	Standarddosis
		30 - 49	halbe Standarddosis
		< 30	viertel Standarddosis
			Einnahme nach HD, keine Zusatzdosis nach HD
DDI (Videx [®])	1 x 400 mg (> 60 kg) 1 x 250 mg (< 60 kg) mit TDF maximal 1 x 250 mg	> 60	Standarddosis
		30 - 59	halbe Standarddosis
		10 - 29	1 x 150 bzw. 100 mg
		< 10	1 x 100 bzw. 75 mg
			Keine Zusatzdosis nach HD
TDF (Viread [®])	1 x 245 mg	> 50	Standarddosis
		30 - 49	245 mg alle 2 Tage
		10 - 29	245 mg alle 72-96 h
		HD-Patienten	245 mg alle 7 Tage nach HD bei 3 x 4 Stunden HD/ Woche
FTC (Emtriva [®])	1 x 200 mg	> 50	Standarddosis
		30 - 49	200 mg alle 2 Tage
		15 - 29	200 mg alle 72 h
		< 15 (incl. HD)	200 mg alle 96 h
			Bei 3 x 3 Std. HD/Woche
ABC+3TC (Kivexa [®])	1 x 1 Tablette	> 50	Standarddosis
		< 50	Kontraindiziert
TDF+FTC (Truvada [®])	1 x 1 Tablette	> 50	Standarddosis alle 24 Stunden
		30 - 49	1 Tabl. alle 48 Stunden
		< 30 und HD	nicht empfohlen
TDF+FTC+EFV (Atripla [®])	1 x 1 Tablette	> 50	Standarddosis alle 24 Stunden
		< 50	Nicht empfohlen
MVC (Celsentri [®])	2 x 300 mg	50 - 80	Reduktion der Standarddosis
		< 50 - 30	nur in Verbindung mit CYP
		< 30	3A4- Hemmern: vgl. Fachinfo

Jeweils Tagesdosierungen, soweit nicht anders angegeben. HD=Hämodialyse

Im Rahmen einer Hepatitis-C-Therapie sollte bei niereninsuffizienten Patienten auf Ribavirin verzichtet werden (cave: Anämien), wenn die Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min/1,73 m² beträgt. 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

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	GFR 40-59 ml/min: 450 mg alle 12 h GFR 25-39 ml/min: 450 mg alle 24 h GFR 10-24 ml/min: 450 mg alle 48 h zur Induktionstherapie		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 = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämodilfiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodilfiltration.

Pneumocystis-Pneumonie

Da Cotrimoxazol in hohen Dosen nephrotoxisch ist, muss der Einsatz sorgfältig abgewogen werden. Die systemische Gabe Pentamidins sollte vermieden werden.

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.

Literatur

1. Breton G, Alexandre M, Duval X, et al. Tubulopathy consecutive to tenofovir-containing antiretroviral therapy in two patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 527-528
2. Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. *J Infect* 2003; 47: 262-263.
3. Cihlar T, Ray AS, Lafilamme G, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther* 2007; 12: 267-272.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
5. Conaldi PG, Bottelli A, Wade-Evans A, et al. HIV-persistent infection and cytokine induction in mesangial cells; a potential mechanism for HIV-associated glomerulosclerosis. *AIDS* 2000; 14: 2045-2053
6. Créput C, Gonzales-Canali G, Hill G, et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003; 17: 935-937.
7. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAAR-related nephropathies in HIV – infected patients. *Kidney Int* 2005; 67: 393- 403.
8. 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 Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 301- 4.
9. Eaton ME. Selected rare, non-infectious syndromes associated with HIV infection. *Top HIV Med* 2005; 13: 75-8.
10. 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
11. 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
12. Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK, Hatzakis GE, Tsoukas CM. The natural history of leucocyturia associated with indinavir treatment in HIV + individuals. *Am J Nephrol* 2000; 20: 448–454.
13. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.
14. Gallant J, Parish M, Keruly J, Moore R. Decline in renal function associated with tenofovir DF compared with nucleoside reverse transcriptase inhibitor treatment. Abstract 820, 12th CROI 2006, Boston.
15. 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.
16. Grases F, Costa-Bauzá A, García-González R, et al. Indinavir crystallization and urolithiasis. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 23-9.
17. 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 Ass. Of the Inf. Disease Soc. Of America. *Clin Infect Dis* 2005, 40: 1559- 1585.
18. 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.
19. Horberg MA, Klein DB, Yu J, Sinn K, Yu J. Effect of tenofovir on renal function in a "real world" clinic setting. Abstract WePpB2066, XV IAC 2004, Bangkok, Thailand.
20. Inui KI, Masuda S, Saito H. Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney Int.* 2000 ;58: 904- 958
21. 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.
22. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment- experienced patients. *AIDS* 2004; 18: 1074- 76.
23. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard- Bagnis C, Deray G. Drug induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 292- 309.
24. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray J. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS* 2005, 19: 455-62.
25. 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.
26. Jaegel-Guedes E, Wolf E, Rummelstein N, et al. Incidence of tenofovir-related nephrotoxicity in a large outpatient cohort. Abstract We-PeB5937, XV IAC 2004, Bangkok, Thailand.
27. Johnson M, Grinsztajn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19:685-694.
28. Jung BD, Bogner JR, Crispin A, Goebel FD. Progression of renal impairment under therapy with tenofovir. *AIDS* 2005; 19: 93- 99.
29. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003;36:1070-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684922>
30. 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.
31. Klotman PE. HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1161-1176.
32. Kopp JB, Miller KD, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997; 127: 119-125.
33. Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function; *Clin Infect Dis* 2004; 39: e119-e121
34. Louie S, Ballard C, Bi L, Beringer P. Factors increasing the risk of renal dysfunction with tenofovir difumarate(TDF). Abstract TuPe3.5B01, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
35. Louie S, Lam J, Neely M, Beringer P. Multidrug Resistance Protein-2(MRP2) inhibition by ritonavir increases tenofovir-associated renal epithelial cell cytotoxicity. Abstract WePe3.3C09, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
36. 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
37. Marras D, Bruggeman LA, Gao F, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 2002;8:522-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11984599>
38. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005;19:93-95.
39. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:1119-27. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17502722>
40. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003;36:1082-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12684925>
41. Nelson M et al. The safety of tenofovir DF for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21: 1273- 1281
42. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 35: 269-273.
43. Ray AS et al.. Efflux of tenofovir by multidrug-resistance associated protein 4 (MRP4) is not affected by HIV protease-inhibitors. 10th EACS Dublin 2005, PE 4.3/13.

44. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14689363>
45. 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.
46. Szczech 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11786101>
47. Szczech LA. Renal diseases associated with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, clinical course, and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:115-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11389504>
48. 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
49. 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.
50. Winston A, Amin J, Mallon P, Marriott D, Carr A, Cooper DA, Emery S. 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.
51. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16470120>

24. Organtransplantation bei HIV-Infektion

Christian Hoffmann

Die Transplantation von Organen bei HIV-Patienten war früher undenkbar. Die wenigen verfügbaren Organe sollten Menschen gegeben werden, die bessere Überlebenschancen hätten, so der Konsens. Auch bestand die Sorge, dass eine im Anschluss an die Transplantation erforderliche Immunsuppression den Verlauf der HIV-Infektion ungünstig beeinflussen würde. Hinzu kamen Vorbehalte der Operateure, derartige Hochrisikoeingriffe an infektiösen Patienten vorzunehmen.

Durch ART hat sich die Lebenssituation von HIV-Patienten grundlegend gewandelt. Dies hat auch bei Transplantationen zu einem Umdenken geführt. In einer Umfrage an 87 deutschen Transplantationszentren lehnten 2004 nur noch 39 % die Transplantation bei HIV-Patienten grundsätzlich ab (Fruhauf 2004). Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer gemäß §16 Transplantationsgesetz vom 28.02.2003 können HIV-positive Patienten „nach Prüfung aller Einzelumstände“ auf Wartelisten aufgenommen werden. Vereinzelt sind in Deutschland in den letzten Jahren auch schon Organe transplantiert worden (Zimmermann 1999, Schliefer 2000, Bierwirth 2003, Fruhauf 2004, Vogel 2005, Wojcik 2007). In Zukunft 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 Prognose dialysierter HIV-Patienten ist schlecht und lag in einer älteren Kohorte von 42 Patienten bei nur 11 Monaten (Perinbasekar 1996). Inzwischen zeigte eine kleinere Studie, dass sich die Prognose von HIV-infizierten Patienten mit Dialyse durch ART etwas verbessert hat (Ahuja 2000).

Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage zur Organtransplantation bei HIV-Patienten beschrieben (zur Stammzelltransplantation siehe *Maligne Lymphome*, Seite 483).

Schlechtere Überlebensraten von HIV-Infizierten?

Ein Argument, das noch immer gegen die Organtransplantation bei HIV-Infizierten ins Feld geführt wird, sind vermeintlich schlechtere Überlebenschancen nach Transplantation. Dieses Argument 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 die neue Leber erneut infiziert wird und viele Patienten dann an einer Transplantat-Zirrhose sterben werden (oder re-transplantiert werden müssen). Lebertransplanteure erwarten heute von einem Patienten auf der Warteliste eine von der Lebererkrankung unabhängige Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren

(Dr. J. Tepel, Universität Kiel, pers. Mitteilung). Welchem HIV-Patienten kann man eine solche Zeitspanne heute 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 war 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 (Erice 1991).

Wie sieht es heute aus? Bislang gibt es eine Reihe von Kohortenstudien mit meist guten Erfahrungen (Tabelle 1). Ausschlusskriterien sind in den meisten Ländern CD4-Zellzahlen unter 200/ μ l bei Nieren- bzw. unter 100/ μ l bei Lebertransplantation sowie eine nicht kontrollierte Viruslast. AIDS-Erkrankungen gelten, abgesehen von einer PML, meist nicht als Ausschlusskriterium.

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. Dies kann durchaus erfolgreich sein (Wojcik 2007). Dennoch ist HCV ein unabhängiger Faktor für ein schlechteres Überleben bei HIV-infizierten Patienten nach Lebertransplantation (Ragni 2003, Vitecoq 2003, Norris 2004, Miro 2006, de Vera 2006, Mindikoglu 2008). Bei HBV wird meist mit Immunglobulinen und 3TC behandelt. In der Regel kann eine Reinfektion verhindert werden. Etwaige 3TC-Resistenzen können durch neue Nukleosidanaloga wie Adefovir, Tenofovir oder Entecavir meist suffizient behandelt werden (Übersicht über HBV-Problematik: Terrault 2006).

Tabelle 1: Ausgewählte Studien zur Organtransplantation von HIV-infizierten Patienten

Quelle	N	Verlauf, wesentliche Beobachtung
Roland 2002 (USA)	26 N 19 L	Medianes FU 314 Tage. 1-J-ÜLZ von Patient und Transplantat für Niere 91 % und 71 %, für Leber 92 % und 79 % – keine Unterschiede zur UNOS Database HIV-negativer Personen
Mindikoglu 2008 (USA)	138 L	2-J-ÜLZ 70 % (versus 81 % bei HIV-negativen Patienten). Schlechtere Prognose nur bei HCV-koninfizierten Patienten
Duclos 2008 (Frankreich)	35 L	2-J-ÜLZ 73 % bei HIV+HCV+ (versus 91 % bei HCV+Patienten) In multivariater Analyse war Überleben nur mit schlechtem MELD Score assoziiert (Leberinsuffizienz bei HIV weiter fortgeschritten)
Miro 2006 (Spanien)	50 L	ÜLZ 85 %, 75 % und 66 % nach 12, 24 und 36 Monaten, 5/10 Todesfälle HCV-assoziiert
Vogel 2005 (D, Bonn)	7 L	6/7 leben nach medianem FU von 24 Mo. 1 Todesfall nach 3 Mo (intrathorakale Blutungen), 1 neues KS
Kumar 2005 (USA)	40 N	2-J-ÜLZ von Patient und Transplantat 82 % und 71%
Qui 2006 (USA)	38 N	5-J-ÜLZ von Transplantat und Patient bei HIV tendentiell (nicht signifikant) sogar besser als bei negativen Kontrollen (76 % versus 65 % und 91 % versus 87 %)

Tabelle: Kohortenstudien zu Transplantation in der „HAART-Ära“.

FU = Follow-up, Mo = Monate, N = Niere, L = Leber. ÜLZ = Überlebenszeit. Teilweise wurden Patienten mehrfach ausgewertet (Roland 2003, Neff 2003, Ragni 2003)

Verschlechtern Immunsuppressiva die Immunlage?

Häufig wird auf die Gefahr der Verschlechterung der HIV-Infektion durch die immunsuppressive Therapie hingewiesen. 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. Kaum ein Patient erkrankte an AIDS und/oder schwer an Herpesviren. 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 2003) entwickelte ein Patient ein Kaposi-Sarkom, das sich unter Reduktion der Immunsuppressiva zurückbildete.

Laboruntersuchungen zeigen, dass Immunsuppressiva von HIV-infizierten Patienten gut toleriert werden. In einer plazebo-kontrollierten 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, wurde aufgrund seiner Hemmung der Lymphozyten-Proliferation sogar schon als Therapieoption bei HIV-Patienten ohne Transplantation getestet, weil man sich dadurch eine Reduktion von Zielzellen und eine Hemmung der viralen Replikation erhofft. Erste

Berichte an wenigen Patienten scheinen einen Effekt auf die Viruslast zumindest in einigen Fällen zu belegen (Margolis 2002, Press 2002). Sicher zu sein scheint jedenfalls, dass Mycophenol auch von HIV-Patienten gut vertragen wird.

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 deutlichen und lang anhaltenden CD4-Zell-Abfällen, die in einer kleinen Studie zu vermehrten Infektionen führten (Carter 2006).

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 erhebliche Spiegeländerungen möglich sind. Man kann nur raten, engmaschig Spiegel sowohl der Immunsuppressiva als auch der antiretroviralen Substanzen zu bestimmen.

Vor allem Tacrolimus muss reduziert werden: Bei sechs lebertransplantierten Patienten mit PIs (5 Nelfinavir, 1 Indinavir) lag die durchschnittliche Tacrolimusdosis bei 0,6 mg/die und damit 16 Mal niedriger als bei HIV-negativen Kontrollen. In weiteren, kleinen Studien mit Lopinavir/r waren die Tacrolimus-Spiegel um das 10-100-fache erhöht – die Dosis der Patienten musste jeweils auf einen Bruchteil (teilweise um 99 %) reduziert werden (Jain 2003, Teicher 2008). Mit NNRTIs kann Tacrolimus dagegen wohl normal dosiert werden (Jain 2002, Teicher 2008).

Auch Cyclosporin muss angepasst werden, vor allem bei Kombination mit Ritonavir. In einer Studie wurden 25 %ige Dosisreduktionen unter PI-Gabe notwendig (Stock 2003), in einer anderen Studie wurde Cyclosporin sogar auf 5-25 % der Ausgangsdosis reduziert (Vogel 2004). Bei Fosamprenavir war eine Reduktion um das 12-fache nötig, wenn es geboostert wurde, ohne Boostering nur um das 3,5 fache (Guaraldi 2006). NNRTIs und Cyclosporin beeinflussen sich vermutlich weniger, aber auch unter Efavirenz ist mitunter eine Dosisreduktion von Cyclosporin erforderlich (Tseng 2002, Frassetto 2007). In einer longitudinalen Studie nahm die orale Bioverfügbarkeit von Cyclosporin über 24 Monate linear zu und führte so zu einer progressiven Dosisreduktion – die Autoren vermuteten vor allem eine intestinale Interaktion (Frassetto 2003). In einem anderen Fall verdreifachten sich die Cyclosporin-Spiegel nach Beginn mit Saquinavir (Brinkman 1998). Möglicherweise werden PI selber, wenn mit Cyclosporin A oder Tacrolimus kombiniert, in ihren Spiegeln verändert (Frassetto 2003, Guaraldi 2005).

Fazit: Die Datenlage ist begrenzt, jeder Patient muss individuell eingestellt werden. Ein Ab-, Um- oder Wiederansetzen einer ART darf nur unter engmaschigen Spiegelkontrollen geschehen! 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 Harvard-Forscher zu mehreren AIDS-Erkrankungen gekommen, darunter eine PCP, MAC und eine CMV-Colitis. Im Zuge einer Kaposisarkom-Therapie mit Anthrazyklinen entwickelte sich schließlich eine schwere Herzinsuffizienz mit einer Auswurfraction von zuletzt nur noch 10 %. Zackin bedurfte ständiger Katecholamine, schließlich sogar einer intraaortalen 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 durch eine kurzfristige Steigerung der Steroiddosis beherrschbar waren, jedoch ansonsten zu keiner wesentlichen Komplikation. Ein weiterer erfolgreicher Fall (ebenfalls Überleben von mehr als zwei Jahren) wurde publik (Morgan 2003). Ansonsten gibt es nur wenige Fallberichte. Es existiert allerdings der Fall eines perioperativ infizierten Patienten, der nach 6 Jahren an AIDS verstarb (Calabrese 1998). Auch Corneatransplantationen (Vincenti 2002) oder sogar eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation wurde berichtet (Toso 2003). Auch dieser Patient überlebte bislang mehr als 2 Jahre, war allerdings zuvor asymptomatisch hinsichtlich der HIV-Infektion und benötigte keine ART.

Transplantation praktisch

Man kann HIV-Behandlern nur raten, sich nachdrücklich für die Patienten, die ein Organ benötigen, einzusetzen. Von allein passiert meist nichts. Bewährt hat sich die direkte Kontaktaufnahme zu einem größeren Transplantationszentrum. Dort rennt man allerdings nicht immer offene Türen ein, denn aus verständlichen Gründen sind Transplanteure nur selten begeistert von der Aussicht, derartige Hochrisikoeingriffe an infektiösen Patienten vorzunehmen. Diese Vorbehalte sollten ernst genommen werden, schließlich ist der Operateur einem zwar niedrigen, aber eben auch nicht zu vernachlässigenden Risiko ausgesetzt. Hauptaufgabe des HIV-Behandlers ist es daher, dafür zu sorgen, dass die Viruslast des Patienten unter der Nachweisgrenze ist und somit das Infektionsrisiko zu minimieren. Es gilt aber auch: Nicht abwimmeln lassen, feste Ansprechpartner suchen, nachhaken, informieren! Bisweilen sind Transplanteure über den letzten Stand der Fortschritte in der HIV-Therapie nicht im Bilde (was auch nicht erwartet werden kann). Im Bedarfsfall ist die Deutsche Transplantationsgesellschaft behilflich, Kontakt über <http://www.d-t-g-online.de/>.

Literatur

1. Ahuja T, Borucki M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 36:574-580. <http://amedeo.com/lit.php?id=10977190>
2. Bierwirth J, Nashed B, Strassburg CP, et al. Liver transplantation (LTx) in Budd-Chiari-syndrom (BCS) in HIV-infection. Abstract 162, 9. Deutscher und 14. Österreichischer AIDS-Kongress 2003, *Eur J Med Res* 8 (Suppl): 69
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7893869>
4. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998, 129:915-916.
5. Calabrese F, Angelini A, Cecchetto A, et al. HIV infection in the first heart transplantation in Italy: fatal outcome. *APMIS* 1998, 106:470-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9637269>
6. 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. <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/348/23/2323>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917239>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16539632>

592 Spezielle Probleme

9. de Vera ME, Dvorchik I, Tom K, et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2006; 6: 2983-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17062005>
10. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebagh 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18098295>
11. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1822098>
12. Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. *Transplant Proc* 2001, 33:1310-4
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16003227>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=117949460>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15258750>
16. Guaraldi G, Cocchi S, Codeuluppi 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16757288>
17. Guaraldi G, Cocchi S, Codeuluppi 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16182761>
18. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002, 347:284-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12140307>
19. Jain AB, Venkataraman 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942457>
20. Jain AK, Venkataraman R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002, 8:841-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12200788>
21. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 2005, 67:1622-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15780120>
22. 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 Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:45-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352149>
23. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18301332>
24. Miró J, Montejo M, Vargas V, et al. Orthotopic liver transplantation in HIV-1-infected patients in Spain: A prospective cohort study of 50 cases. *Abstract 875, 13th CROI* 2006, Boston
25. 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
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11726833>
27. Norris S, Taylor C, Muesan P, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl* 2004, 10:1271-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15376307>
28. Perinbasekar S, Brod-Miller C, Pal S, Mattana J. Predictors of survival in HIV-infected patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996, 16:280-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8739279>
29. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV *Transplantation* 2001, 72:1684-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11726833>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11819181>
31. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006; 81: 1658-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16794531>
32. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003, 188: 1412-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=14624365>
33. Roland M, Stablein D, Bredt B, et al. No changes in immune activation phenotypes, response to antigen, or CD8+ T-cell mediated HIV suppression in transplant recipients receiving immunosuppression. *Abstract 392, 10th CROI* 2003, Boston. <http://www.retrocconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=56>
34. Roland ME, Stock PG. Solid organ transplantation is a reality for patients with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; 3: 132-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16970840>
35. Schliefer K, Paar WD, Aydemir G, et al. Orthotopic liver transplantation in a 33-year-old patient with fulminant hepatitis B and HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000, 125:523-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10829796>
36. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10440408>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9603166>
38. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation*. 2003, 76:370-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12883195>
39. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12421459>
40. 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 Pharmacokin* 2007;46:941-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=17925559>
41. Terrault NA, Carter JT, Carlson L, Roland ME, Stock PG. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 801-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16628690>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12752321>
43. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002, 16:505-6.
44. Vincenti A, Meini M, Donati D, et al. Corneal transplantation in a patient with AIDS. *Abstract A10163, XIV Int AIDS Conf* 2002, Barcelona
45. Vittecoq D, Teicher E, Merad M, Vallee JD, Dussaix E, Samuel D. Liver transplantation is it possible in HIV/HCV co-infected patients? *Pathol Biol (Paris)* 2003, 51:525-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14568603>
46. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15237382>

47. Vogel M, Voigt E, Schafer N, et al. Orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients: outcome of 7 patients from the Bonn cohort. *Liver Transpl* 2005, 11:1515-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=16315295>
48. Wojcik K, Vogel M, Voigt E, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients: outcome in the Bonn cohort. *AIDS* 2007;21:1363-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=17545715>
49. Zimmermann U, Kohnle M, Ross B, et al. Orthotopic liver transplantation in an HIV/HCV-coinfected haemophiliac - a case report. Abstract F1106, 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, *Eur J Med Res* 4 (Suppl.): 53.

25. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhautrekrankungen

Helmut Schöfer

Falk Ochsendorf

Allgemeiner Teil

Seit den ersten, 1981 erschienenen Berichten über AIDS-Patienten spielten Haut- und Schleimhautbefunde eine wichtige Rolle in der klinischen Diagnostik der HIV-Infektion. An erster Stelle stand zunächst das Kaposi-Sarkom (Friedman-Kien 1981), aber von Anfang an wurden auch opportunistische Infektionen der Haut (z. B. exulzierende Herpes simplex-Infektionen) und der Mundschleimhaut (orale Candida-Infektionen) als so genannte Markererkrankungen der erworbenen Immundefizienz beschrieben. Das Erregerspektrum reicht dabei von Viren über Pilze und Bakterien bis zu den Protozoen und Parasiten (Gottlieb 1981, Siegal 1981, Farthing 1989, Schöfer 1991, Berger 1997).

Die Immundefizienz erlaubt sonst harmlosen Saprophyten der Körperoberflächen und Follikelöffnungen ein invasives Wachstum. Lebensbedrohliche Infektionen werden möglich. Tabelle 1 zeigt die häufigsten Dermatosen der HIV-infizierten Patienten der Frankfurter Universitätsklinik. Vergleicht man diese Daten mit epidemiologischen Untersuchungen aus Regionen anderer Breitengrade bzw. mit anderen sozioökonomischen Bedingungen, so ergeben sich deutliche Unterschiede in Art und der Schwere der Infektionen. Heißes, feuchtes Klima, unzureichende Hygiene und fehlende Behandlungsmöglichkeiten steigern Inzidenz und Prävalenz infektiöser Hauterkrankungen erheblich (Raju 2005).

In tropischen und subtropischen Regionen spielen sexuell übertragbare Erkrankungen wie der Herpes genitalis, das Chancroid (Ulcus molle) und andere ulzerierende Genitalerkrankungen eine maßgebliche Rolle bei der Verbreitung der HIV-Infektion. In Europa erleben die Syphilis und das Lymphogranuloma venereum (LGV) eine Renaissance. Wichtige Träger dieser Epidemie (2/3 aller Syphilisfälle und >90 % aller LGV-Fälle) sind homosexuelle Männer. Vielfach belegten orale Primärinfektionen, dass sich die Betroffenen des orogenitalen Infektionsrisikos der Syphilis nicht bewusst waren. „Safer Sex“ wird nicht mehr ausreichend beachtet. In den Großstädten hat sich die Zahl der männlichen Syphilispatienten in den letzten fünf Jahren vervielfacht. Für heterosexuelle Infektionen und die Inzidenz bei Frauen wurde bisher nur ein leichter Anstieg der Erkrankungszahlen beobachtet (RKI 2007). Problematisch für die Behandlung der Syphilis ist der Wegfall der Standardpräparate Clemizol- und Procainpenicillin, die in Deutschland nicht mehr verfügbar sind. Benzathinpenicilline (Tardocillin[®], Pendysin[®]) stehen im Verdacht, besonders bei immundefizienten Patienten eine Neurosyphilis nicht sicher verhindern zu können. Die aktuellen Syphilis-Behandlungsleitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft sind unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/059-002.htm> und der Homepage der DSTDG abrufbar (Schöfer 2006).

Für das sexuell übertragbare humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8), das maßgeblich an der Pathogenese des Kaposi-Sarkoms (KS) beteiligt ist, gibt es regelrechte Endemiegebiete (Mittelmeerraum, Zentral- und Südafrika), in denen das KS auch ohne

HIV-Assoziation sehr viel häufiger als in Mittel- und Westeuropa auftritt (siehe *Kaposi-Sarkom*, Seite 471)

Tabelle 1: Haut- und Schleimhautdiagnosen bei 2149 HIV-infizierten Patienten der Infektionssprechstunde der Frankfurter Universitätsklinik	Anzahl Patienten	Prozent aller HIV-Patienten
Mundsoor	636	30 %
Seborrhoisches Ekzem	619	28 %
Xerodermie	600	28 %
Tinea	502	23 %
Folikulitiden	492	23 %
Syphilis (klinisch und serologisch)	485	23 %
Kaposi-Sarkom	460	21 %
Pruritus	436	20 %
Condylomata acuminata	368	17 %
Candida-Infektionen ohne Mundsoor	355	16 %
Arzneimittel-Exantheme	349	16 %
Herpes simplex genitoanalis	349	16 %
Herpes Zoster	345	16 %
Gonorrhoe (klinisch und anamnestisch)	340	16 %
Bakterielle Infektionen	315	15 %
Mollusca contagiosa	301	14 %
Warzen (HPV)	278	13 %
Herpes simplex labialis	214	10 %
Orale Haarleukoplakie	188	9 %
Haarausfall	135	6 %
Psoriasis	117	5 %
Basalzellkarzinome (Basaliome, BCC)	25	1,2 %
Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC)	23	1,1 %
Maligne Melanome	9	0,4 %
Gesamtzahl der Patienten von 1982 - 2000	2149	100 %

Die Häufigkeiten spiegeln die klinische Symptomatik von HIV-Patienten wider, die mit oder ohne Kenntnis ihrer HIV-Infektion 1982-2000 überwiesen wurden. Da der größte Teil vor 1995 untersucht wurde, sind die Häufigkeiten aktuell niedriger. Insbesondere die Häufigkeit von opportunistischen Infektionen und des Kaposi-Sarkoms haben unter ART um 80-90 % abgenommen. Für unbehandelte HIV-Patienten treffen die Angaben jedoch weiterhin zu.

Ein funktionsfähiges zelluläres Immunsystem schützt vor der Entwicklung von malignen Tumoren. Je länger eine zelluläre Immundefizienz überlebt wird, umso wahrscheinlicher können sich epitheliale Tumoren (Basalzellkarzinome, kutane Plattenepithelkarzinome), Lymphome, aber auch maligne Melanome und sonstige Tumoren entwickeln. UV-Licht und onkogene Viren sind dabei wichtige Kofaktoren. Die regelmäßige Untersuchung von HIV-Patienten auf Präkanzerosen und Tumore der Haut und Schleimhäute ist zu einer wichtigen Aufgabe des Dermatologen geworden. Prophylaktisch muss auf die besondere Rolle des UV-Lichtes und onkogener Viren als Kofaktoren der Tumorentstehung hingewiesen werden. Präkanzerosen sind frühzeitig zu entfernen. Da auch das Analkarzinom zunimmt, sind regelmäßige proktologische Kontrolluntersuchungen (einmal jährlich) indiziert, vor al-

lem bei fortgeschrittener HIV-Infektion (niedriger CD4-Nadir), einer Anamnese von Condylomata acuminata und sichtbaren Veränderungen bei der perianalen Inspektion.

Die antiretrovirale Therapie hat in den Industrienationen das Spektrum der HIV-assoziierten Dermatosen erheblich verändert (Costner 1998, Kreuter 2002): das KS und die opportunistischen Infektionen sind seltener geworden, epitheliale Tumoren und Arzneimittelreaktionen haben dagegen zugenommen (Calista 2002).

Dermatologische Untersuchung und Behandlung

Bei fortgeschrittener Immundefizienz findet man neben häufigen Diagnosen (siehe Tabelle 1) Hautbefunde, die sonst entweder sehr selten sind (kutane Kryptokokkose, bazilläre Angiomatose, orale Haarleukoplakie, *Penicillium marneffei*-Infektionen usw.) oder ohne Immundefizienz überhaupt noch nicht beschrieben wurden. Ihre Diagnostik kann das gesamte diagnostische Repertoire einer infektiologisch orientierten Spezialklinik erfordern. Die Behandlung macht oft den Einsatz von Präparaten notwendig, die wegen ihrer Toxizität und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nur sehr selten verordnet werden.

Aber auch bei den häufigeren Infektionen können diagnostische und therapeutische Probleme auftreten. Das klinische Bild kann stark vom „Lehrbuchbefund“ abweichen. So zeigt sich beispielsweise der Herpes genitoanal nicht als Gruppe von Bläschen auf erythematösem Grund, sondern als großflächige, gelegentlich auch tief destruierende Ulzeration. Auch die Exantheme der Sekundärsyphilis können unter ungewöhnlich starken Allgemeinsymptomen (hohes Fieber, starkes Krankheitsgefühl) exulzieren und das Bild der Syphilis maligna hervorrufen. Es ist daher besonders wichtig, möglichst schon vor Behandlungsbeginn ausreichend Untersuchungsmaterial zur Erregerdiagnostik zu gewinnen und bei unklaren Befunden ein histologisches Präparat zu entnehmen (Stanzbiopsie).

STD-Erkrankungen sind bei HIV-Infizierten deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Sie sollten stets differentialdiagnostisch beachtet werden. In den letzten fünf Jahren hatten 30-40 % der Syphilispatienten der Frankfurter Hautklinik gleichzeitig eine HIV-Infektion. Seit 2003 tritt in einigen Großstädten das bisher in Europa seltene LGV bei homosexuellen Männern endemisch auf. Allein in den Niederlanden und in Frankreich wurden jeweils über 100 Fälle mit schmerzhaften Genitalulzera und/oder einer schmerzhaften Proktitis diagnostiziert. Das Wissen um diese Erkrankungen ist der Schlüssel zur richtigen Diagnose und Therapie.

Charakteristisch für HIV-Patienten mit schwerer Immundefizienz ist das Nebeneinander mehrerer infektiöser Erkrankungen. Zur dermatologischen Untersuchung gehören daher die vollständige Inspektion der gesamten Hautoberfläche, der einsehbaren Schleimhäute des Mundes, des Genitale und der Analregion sowie eine Palpation der Lymphknoten.

Die übliche Behandlung von Haut- und Schleimhauterkrankungen bei HIV-Infizierten kann bei fortgeschrittener Immundefizienz oder aufgrund von Resistenzenentwicklung versagen. In solchen Fällen muss unter Beachtung toxischer Nebenwirkungen höher dosiert oder auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden (Osborne 2003). Aktuelle Kurzbeschreibungen der HIV-assoziierten Dermatosen und Tumoren sind im alphabetischen Anhang zusammengefasst.

ART: Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute

Durch ART haben sich für HIV-spezialisierte Dermatologen neue Aufgaben ergeben: KS und opportunistische Infektionen der Haut sind um bis zu 90 % zurückgegangen (Schöfer 1998, Sepkowitz 1998, Calista 2002). Atypische und therapieresistente Verläufe treten kaum noch auf (Mirmirani 2001). Stattdessen müssen heute vor allem die Nebenwirkungen der antiretroviralen Präparate (Esser 2007, Luther 2007) und in Einzelfällen die Folgen des *Immunrekonstitutionssyndroms* (Seite 452) behandelt werden.

Bei den Arzneimittelunverträglichkeiten stehen Exantheme im Vordergrund, die das gesamte Spektrum von makulös-papulös über follikulär gebundene eosinophile Papeln bis zur toxisch epidermale Nekrolyse umfassen. Schwere Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse) wurden vor allem auf AZT, Didanosin, Nevirapin, Indinavir und Amprenavir beobachtet. Bei 86 % dieser Patienten traten die Reaktionen innerhalb der ersten vier Wochen auf (Rotunda 2003). In leichteren Fällen ohne Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, oder schwere Allgemeinsymptome kann die ART fortgeführt werden. Die Patienten werden engmaschig kontrolliert und erhalten kurzzeitig Antihistaminika, bei Bedarf auch Glukokortikosteroide (bis 1 mg/kg Körpergewicht).

Treten mit Exanthenen gleichzeitig Allgemeinsymptome auf, ist eine lebensbedrohliche, in Einzelfällen sogar letale Hypersensitivitätsreaktion (HSR) möglich. Häufigster Auslöser ist Abacavir (siehe dort). Eingewachsene Zehennägel und trockene Haut sind retinoidartige Nebenwirkungen von Indinavir, die sich nach Therapiewechsel häufig komplett zurückbilden. Eine operative Versorgung (Emmert- oder Haneke-Plastik) ist daher nur selten angezeigt, wenn das Problem auch nach Therapiewechsel mehr als 4-6 Monate persistiert.

Stehen die Patienten unter ART, so sind die Interaktionen mit z. B. Antimykotika aus der Azolgruppe oder aromatischen Retinoiden zu beachten (siehe *Interaktionen*, Seite 767). Immunsuppressive Therapien sind möglichst zu vermeiden. Auch der Einsatz von UV-Behandlungen (z. B. PUVA-Therapie bei Psoriasis) muss sorgfältig abgewogen und im Verlauf kontrolliert werden, da unter der Bestrahlung virale Infektionen provoziert, maligne Tumoren induziert und die HI-Viruslast gesteigert werden kann. Andererseits haben wir unter ART sehr gute Therapieerfolge der UVB 311nm-Phototherapie bei sonst therapierefraktären juckenden papulösen Dermatosen beobachtet, ohne dass sich im Einzelfall die immunologische Situation verschlechterte.

Bei Arzneimittelunverträglichkeit sollte beachtet werden, dass viele Patienten auf ärztlichen Rat, teils auch auf nichtärztlichen Rat (Bekannte, Internet) pflanzliche Präparate, Spurenelemente, Multivitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel zur „allgemeinen Stärkung des Immunsystems“ einnehmen. Viele Präparate der „Alternativmedizin“ haben ein relevantes Potential allergischer oder toxischer Reaktionen (Witkowski 2003). Auch auf Nahrungsergänzungsmittel wurden u. a. Urtikaria, Angioödeme und Exantheme beschrieben (Gised 1996).

Fazit

Die Kenntnis der Diagnostik und Therapie HIV-assoziiierter Dermatosen ist zwar prinzipiell Aufgabe des Dermatologen, sie ist jedoch auch Teil des interdisziplinä-

ren Spezialwissens, das für eine effiziente Betreuung HIV-infizierter Patienten unverzichtbar ist. Angesichts der lebenslangen antiretroviralen Therapie mit ihren vielfältigen Medikamentenunverträglichkeiten und der Gefahr Virus- und UV-assoziiierter epithelialer Tumoren sollten HIV-Infizierte möglichst vor Einleitung einer ART dermatologisch untersucht und beraten werden.

Trotz ihres Rückgangs behalten HIV-assoziierte Dermatosen eine diagnostische Bedeutung für unerkannt gebliebene HIV-Infektionen. Gerade bei Patienten, die sich aus Angst oder Unwissenheit nie einer HIV-Diagnostik unterzogen haben („late presenters“) führen erst Dermatosen zur HIV-Diagnose. Immer bedeutsamer wird aktuell die Komorbidität von HIV und Syphilis - jeder Syphilispatient muss auf eine gleichzeitig erworbene HIV-Infektion (cave unterschiedliche Inkubationszeiten!) untersucht werden. Bei jedem HIV-Patient sollte regelmäßig die Syphilisserologie kontrolliert werden (Reinfektionen/Reaktivierungen).

Spezieller Teil

Dermatologische Manifestationen unter ART

1. NRTIs

AZT, Retrovir[®]: Arzneimittellexantheme (6 %) meist makulös, selten schwere Reaktionen wie leukozytoklastische Vaskulitis, Erythema exsudativum multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom. Melanonychia striata medicamentosa und Schleimhautpigmentierungen (Ausprägung korreliert mit der Hautfarbe: je dunkelhäutiger desto häufiger und ausgedehnter). Lichenoide Schleimhautläsionen, Urtikaria, Hyperhidrosis (5-19 %), Zungenulzera, Pruritus, selten Hypertrichosis.

DDI, Videx[®]: Selten Arzneimittellexantheme und Juckreiz (4 %), Erythema exsudativum multiforme, Mundtrockenheit (30 %), Pruritus sine materia, Papuloe-rythrodermie Ofuji.

D4T, Zerit[®]: Arzneimittellexantheme mit Fieber. Periphere Ödeme mit verstärkter arterieller Durchblutung (Guyot 2004), Lipodystrophie-Syndrom (siehe dort).

3TC, Epivir[®]: Exantheme, Vaskulitiden, Lichtscheu, Haarausfall, streifenförmige Nagelverfärbung, Paronychien, eingewachsene Zehennägel, Kontaktdermatitis (Smith 2000).

FTC, Emtriva[®]: Exantheme (bei Kombinationstherapie mit DDI + Efavirenz in ca. 10 %, Auslöser jedoch jeweils unklar). Trockene Haut (5 %; Rousseau 2003) und asymptomatische palmoplantare Hyperpigmentierungen (3 %).

ABC, Ziagen[®]: Makulopapulöse Exantheme (10 %) mit Neigung zur Konfluenz, akute neutrophile Dermatoze (Sweet-Syndrom, Del Giudice 2004). Wichtig: Hypersensitivitätsreaktion (2-6 %) nach im Mittel etwa 9 (3-42) Tagen, Exantheme begleitet von respiratorischen Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Muskelschmerzen, Hypotonie, Transaminasenanstieg. Siehe Kapitel *Antiretrovirale Therapie* (Seite 97ff) und *Medikamentenprofile*, Seite 718.

TDF, Viread®: Selten makulopapulöse Exantheme im Gesicht, an Stamm und Extremitäten (Lockhardt 2007).

2. NNRTIs

Das Risiko einer NNRTI-Allergie ist bei einer bekannten Sulfonamidallergie bis 8fach erhöht (Derisi 2000).

Nevirapin, Viramune®: Arzneimittellexantheme sind häufig (19-33 %), meist mild und selbstlimitiert, insgesamt ca. 6-8 % schwere Reaktionen, meist in den ersten 6 Wochen auftretend. Stevens-Johnson-Syndrome (SJS) in 0,5 %, vereinzelt toxisch epidermale Nekrolysen. Die Häufigkeit der Exantheme ist bei einschleichender Dosierung geringer (22 %). Die Abbruchrate liegt bei 3-5 %. Indikation für sofortigen Therapieabbruch sind: schwere Hautreaktion, Hautreaktion mit Fieber, Konjunktivitis, Gliederschmerzen, Krankheitsgefühl, meningitische Symptome und Eosinophilie (DRESS-Syndrom = Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; Bourezane 1998, Lanzafame 2001). Gelegentlich wird auch ein diffuses Effluvium beobachtet. Frauen sind 7fach häufiger von Exanthenen (Bersoff-Matcha 2001). Die Komplikationsgefahr ist in den ersten 6 Behandlungswochen und bei relativ hohen CD4-Zellzahlen vor Therapiebeginn am höchsten (Boehringer Ingelheim, Februar 2004, Manosuthi 2007). Als seltene Reaktionen auf Nevirapin wurde eine akute generalisierte Pustulose beschrieben. Diffuse Erytheme heilen nach mehrwöchiger Begleitmedikation mit Antihistaminika ab. Siehe auch *Antiretrovirale Therapie* (Seite 97ff) und *Medikamentenprofile*, Seite 749.

Efavirenz, Sustiva®, Stocrin®: Häufig urtikarielle/makulöse Exantheme (11-34 %) in den ersten zwei Wochen, in leichten Fällen Rückbildung trotz Weiterbehandlung möglich, bei Begleitsymptomen oder systemischer Hypersensitivitätsreaktion (1 %) absetzen (Bossi 2000)! Selten: leukozytoklastische Vaskulitis.

3. Proteaseinhibitoren

Allen PIs gemeinsam ist eine mehr oder weniger ausgeprägte retinoidartige Wirkung auf die Haut (Xerodermie), die Schleimhäute (Trockenheit), Haare (Effluvium) und Nägel (Risiko einwachsender Zehennägel). Bei der systemischen Behandlung von Dermatosen müssen die Interaktionen der PIs mit diversen Dermatologica (z.B. Azole), die ebenfalls das Cytochrom P-450-System beeinflussen, berücksichtigt werden (Flexner 1998). Arzneimittellexantheme treten bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern auf (Florida 2004).

Saquinavir, Invirase®: Orale Aphthen (6 %), Cheilitis, Exantheme (4 %), selten SJS, bullöse Exantheme, Papular pruritic folliculitis (1 %), fixe Arzneimittellexantheme.

Ritonavir, Norvir®: Exantheme 0,9-2,6 %, Papular pruritic folliculitis (8 %), periorale Parästhesien (25 %), subkutane Granulome, spontane Hämatome. In Kombination mit Ritonavir: selten reversible Alopecia totalis (Borrás-Blasco 2007).

Indinavir, Crixivan®: Exantheme, häufig mit papulöser Komponente betont an den Außenseiten der Oberarme, am Rumpf und an den Halspartien, heftig juckend (Fung 1999). DD: Papulöse HIV-assoziierte Dermatitis/Follikulitis. Trockene Haut

und Cheilitis fast obligat, Exsikkationsekzeme (12 %), Pharyngitis, Hämatome/Hämarthrosen bei Hämophilie-Patienten. Paronychien und Granuloma pyogenicum der großen Zehen, Papular pruritic folliculitis (2,5 %), leichtes diffuses Defluvium (12 %), diffuser oder fleckförmiger Verlust der Kopf- und Körperbehaarung (1-2 %). Im Zusammenhang mit dem Lipodystrophie-Syndrom: Eruptive Xanthome, Angiolipome und Striae distensae.

Nelfinavir, Viracept®: Gelegentlich Exantheme oder Urtikaria. In der Schwangerschaft höhere Unverträglichkeitsrate, aber keine Zunahme der Exantheme (Timmermanns 2005).

Fosamprenavir, Telzir®; Lexiva®: Amprenavir Prodrug: Exantheme bei 7-20 %, schwere Reaktionen (SJS, TEN) < 1 %.

Atazanavir, Reyataz®: Bilirubinerhöhung, Ikterus. Exantheme bei 6 % der Patienten (Goldsmith 2003, Murphy 2003).

Lopinavir, Kaletra®: Selten Exantheme. In Kombination mit Ritonavir: sehr selten reversibler Haarverlust (Alopecia totalis).

4. Entry-Inhibitoren (Fusionsinhibitoren)

T-20, Enfuvirtide, Fuzeon®: Erytheme/Indurationen an den Einstichstellen (fast obligat), Beginn schon in der ersten Behandlungswoche mit Rötung/Spannungsgefühl, später auch Granulome und Zysten. Exantheme <1 % (Ball 2003). Durch Modifikation der Injektionstechnik (Loutfy 2007) können die lokalen Reaktionen vermindert werden. Siehe auch *Nebenwirkungen*, Seite 285.

5. CCR5-Antagonisten

Maraviroc, Celsentri®: Bisher keine wirkstoffspezifischen Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten bekannt.

6. Integrase-Inhibitoren

Raltegravir, Isentress®: Bisher keine wirkstoffspezifischen Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten bekannt.

Klinische Diagnostik dermatologischer Befunde

Tabelle 2. Klinische Diagnostik dermatologischer Befunde		
Indikation	Durchführung	Interpretation
Genitoanale Ulzera (V. a. syphilitischen Primäraffekt) Exsudative Veränderungen (Condylomata lata, V. a. Sekundärsyphilis)	Dunkelfeldmikroskopie: Reizsekret gewinnen (mech. Drücken, ggf. Ätherreizung in Lokalanästhesie), Seröses Exsudat aus der Läsion auf Deckgläschen; nach Möglichkeit kein Blut auffangen! Untersuchung im Dunkelfeld bei 1000-facher Vergrößerung. Material aus der Mundhöhle und dem Analkanal ist ungeeignet.	Negativer Test schließt Syphilis nicht aus, (antibiotische/antiseptische Vorbehandlung, auch mit Salben: hier oft falsch negativ. Ein positiver Test ist dagegen beweisend
Tumore, alle unklaren Dermatosen	Biopsie In Lokalanästhesie: 4 mm Punch-Biopsie, ggf. auch keilförmige Exzision. Fixierung in 10 % Formalinlösung. Bei speziellen Fragen (Immunhistologie, Elektronenmikroskopie, HPV-Nachweis) nur in NaCl-Lösung. Begutachtung durch einen Dermatohistopathologen	Durch Histopathologen
V. a. Pilzinfektion	Schuppenpräparat Reinigung mit 70 % Alkohol, trocknen lassen. Am Rand der Läsion (Übergang zum Gesunden) Abkratzen von 20-50 Schüppchen auf einen Objektträger, keine Blutung induzieren. Überschichten der Schuppen mit 15 % KOH-Lösung und bedecken mit Deckgläschen. 20 Minuten stehen lassen; Untersuchung bei 100- bis 400-facher Vergrößerung auf Pilzfäden/Sporen. Neben Nativpräparat auch Kultur (Kimmig- oder Sabouraud-Glukose Agar)	Pilzfäden lösen sich nicht durch Kalilauge auf und lassen sich so besser erkennen, Verbesserung der Diagnostik durch Zusatz optischer Aufheller und Fluoreszenzmikroskopie möglich
V. a. Herpes simplex Infektion (gruppierte Bläschen oder Ulzera)	Herpes-Virus-Direktnachweis Mit speziellem Abstrichröhrchen (z.B. Culturette R) mit kräftigem Druck Zellen (!) aus dem Grund des Bläschens bzw. Ulkus gewinnen. Noch am gleichen Tag in ein Viruslabor transportieren. Zum orientierenden Nachweis viraler Genese: Blasengrundzytologie (Tzanck-Test): Nachweis polymorphkerniger Riesenzellen bei 400-facher Vergrößerung)	Viruslabor, positive Kultur beweisend. DNA (PCR) oder Antigen-Nachweis (Immunfluoreszenz) differenzieren nicht zwischen vermehrungsfähigen o. abgestorbenen Erregern
Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen, V. a. allergisches Kontaktekzem	Allergietestung Serologische Verfahren (RAST, Lymphozytentransformationstest) und Hauttests. Typ I Allergien: Prick- und Intrakutan-Tests Typ IV Reaktionen: Intrakutantest („Scratch“-) und Epikutantest. Durchführung und Interpretation durch Allergologen!	Allergologe

Kurze Übersicht der wichtigsten HIV-assoziierten Dermatosen (alphabetisch) und ihrer Therapie

Akneiforme Follikulitiden: Follikulär gebundene pustulöse, aber auch 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*, Arzneimittel u.a. in Frage. Zur Diagnostik kann eine Hautbiopsie hilfreich sein (Budavari 2007). Therapie je nach Ursache mit staphylokokkenwirksamen Antibiotika, Antimykotika, DADPS, Isotretinoin, Ivermectin. Lokaltherapie mit topischem Tacrolimus (Toutous-Trellu 2005), 10 % Crothamiton Creme, niedrigdosierter UV-311nm Bestrahlung (Holmes 2001) und Absetzen auslösender Medikation. ART hat diese mit zellulärer Immundefizienz assoziierten Dermatosen selten gemacht. ART-naive Patienten, insbesondere mit der eosinophilien Variante (Nervi 2006), profitieren von ART (Hayes 2004).

Akutes HIV-Exanthem: Tritt bei ca. 40-90 % aller HIV-Infizierten 1-3 Wochen nach der Ansteckung auf, siehe auch *Akute HIV-1-Infektion*, Seite 83 (Kassutto 2004, Sued 2006). Meist makulöses, nicht oder wenig juckendes Exanthem am oberen Rumpf, gelegentlich auch masern- oder rötelnartiges Exanthem und palmo-plantare Rötung und Schuppung. Schleimhautbeteiligung mit oralen Aphthen und genitalen Ulzera möglich (Porrás-Luque 1998). Histologisch unspezifisches interstitielles und perivaskuläres Entzündungsinfiltrat im oberen und mittleren Korium (Barnadas 1997) DD: Infektiöse Mononukleose (EBV, CMV), Mediterranes Fleckfieber, Sekundärsyphilis, Morbus Behçet, Arzneimittellexantheme (Hecht 2002, Daar 2001).

Analkarzinome: Siehe *Condylomata acuminata*, Seite 622, und *Nicht-AIDS-definierende Malignome*, Seite 506.

Aphthen, orale: Drei Formen: 1. Meist chronisch-rezidivierende habituelle Aphthen, 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. Ursache beider Formen unbekannt. Vereinzelt Nachweis HSV oder CMV. Bipolare Aphthen (oral und genital) sind ein wichtiges diagnostisches Zeichen für eine akute HIV-Erkrankung (DD: Morbus Behçet). Symptomatische Therapie mit desinfizierenden Lösungen, steroidhaltigen Haftsalben, Lokalanästhetika. Bei großen Aphthen Therapieversuch mit Colchicin (Fontes 2002), Thalidomid (Shetty 2007) oder einer topischen GM-CSF-Lösung (Herranz 2000). 3. Aphthen bei akuter HIV-Erkrankung (oral, evtl. auch genital). ART erwägen, sonst symptomatische Behandlung, spontane Abheilung nach 7-10 Tagen (Kerr 2004).

Arzneimittlexantheme: Häufig durch antiretrovirale Medikamente oder Cotrimoxazol (Shibuyama 2006). Das Risiko kutaner Arzneimittelreaktionen ist bei AIDS-Patienten ca. 9-fach (Hernandez-Salazar 2006), das Risiko für schwere Arzneimittelreaktionen über 500-fach größer als in der Allgemeinbevölkerung.

Prinzipiell kommen alle Medikamente als Auslöser in Frage (Esser 2007). Die Art des Exanthems (z. B. morbilliform, urtikariell u. a.) lässt keine Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zu, oft aber der zeitliche Zusammenhang mit der erstmaligen Einnahme (Latenz im Mittel 9 ± 2 Tage). Bei Patienten unter multiplen Therapien können Tabellen helfen, die die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen angeben (Stern 1995, Bigby 2001). Wichtig ist die Abgrenzung von Virusexanthenen und Sekundärsyphilis. Symptomatische Therapie. Bei ART-Exanthen kann oft weiterbehandelt werden, nicht bei Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung oder bei Verdacht auf Abacavir-HSR. Im Zweifelsfall Absetzen!

Bazilläre Angiomatose: Einzelne oder multiple, klinisch sehr variantenreiche Herde: rote, livide oder hautfarbene Papeln (ähnlich Granuloma pyogenicum oder Angiom), Weiterentwicklung zu hautfarbenen oder lividen Knoten ohne Neigung zur Bildung von Flecken oder Plaques. Glatte, aber auch ulzerierte oder verkrustete Oberfläche (Barankin 2005), gummiartig bis feste Konsistenz. Abheilung mit Hyperpigmentierung. Bei multiplen Papeln generalisierte, systematisierte oder zosteriforme Verteilung. Orale, anale, konjunktivale oder gastrointestinale Schleimhäute sind oft beteiligt (Plettenberg 2000, Agan 2002, Resto-Ruiz 2003). Allgemeine klinische Symptomatik und Therapie: siehe *OI-Kapitel*, Seite 461.

Candida-Infektionen: Candida-Infektionen des äußeren Integuments meist intertriginös (Perianal-, Genitalregion, Leisten). Ebenso wie Mundsoor (siehe Kapitel Candidosen) Markererkrankungen einer erworbenen Immundefizienz oder eines Diabetes mellitus, häufig aber auch Zeichen einer vernachlässigten Körperhygiene. Feuchtigkeit (starkes Schwitzen) und Mazeration fördern die oberflächliche Infektion der Haut. Symptomatik: Flächenhafte, entzündliche Rötung, auffällige Schuppenkrause (Collerette) und kleinfleckige Satellitenherde, Juckreiz und gelegentliches Brennen. Lokaltherapie mit nystatinhaltigen Cremes und feuchtigkeitsaufnehmenden Pasten oder Breitspektrantimykotika (z. B. Ciclopirox oder Azolderivate). Verbesserung der Körperhygiene und gegebenenfalls Therapie einer gastrointestinalen Candida-Infektion. Siehe auch *Kapitel AIDS*, Seite 412.

Condylomata acuminata, anale intraepitheliale Neoplasien (AIN): Sexuell übertragene genitale/anale Infektion mit humanen Papillomviren (HPV), meist durch die Subtypen 6 und 11. Hohe Prävalenz bei Promiskuität. Auch ohne Immundefizienz oft Rezidive (40-60 % nach gewebedestruktiven Therapieverfahren). Bei HPV-16 und HPV-18 erhöhtes Risiko für Analkarzinome. Eine deutliche Zunahme HPV-bedingter AIN wurde in den letzten Jahren besonders unter PIs beobachtet. HIV-infizierte Männer sollten deshalb, analog zu HIV-infizierten Frauen (intraepitheliale Neoplasien der Zervix und des äußeren Genitale, Jamieson 2006) klinisch, zytologisch und gegebenenfalls auch histologisch auf AIN überwacht werden (Chiao 2006, Scott 2008, Wexler 2008). Jährliche Vorstellung beim Proktologen, vor allem bei schwerem Immundefekt und einer Condylom-Anamnese. Die Therapie der AIN besteht in der operativen Beseitigung unter histologischer Kontrolle der Operationsränder. Auch Imiquimod-Creme ist erfolgreich (Kreuter 2004). Kondylome („Feigwarzen“) werden ebenfalls operativ abgetragen oder mittels Laserchirurgie, Kaustika (Podophyllotoxin) oder flüssigem Stickstoff (gute Initialheilungsrate – hohe Rezidivrate) behandelt. Intraanale Kondylome werden chirurgisch ab-

getragen oder mit Imiquimodhaltigen Analtampositorien (Off label use, Magistralrezeptur) behandelt. Kondylome können auch mit Interferonen oder Imiquimod therapiert werden (Initialheilungsrate 31 % – aber deutlich niedrigere Rezidivrate als destruktive Therapien) (Klencke 2003, Cooley 2003, Cusini 2004).

Dermatophyosen (kutane Mykosen): Infektionen der Haut, der Haare oder der Nägel mit Fadenpilzen (in Mittel- und Westeuropa vorwiegend Trichophyton-, Microsporum- und Epidermophyton-Arten), oder Schimmelpilzen (Surjushe 2007). Bei homosexuellen Männern und bei HIV-Infizierten im Rhein-Main-Gebiet Prävalenzraten von 29-37 %, was in etwa HIV-negativen Vergleichskollektiven entspricht. 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 Nägel verfärbt (weiß, gelb, grün, schwärzlich), krümelig verdickt, Wachstumsstörungen (Onychodystrophie), evtl. auch Ablösung vom Nagelbett. Erregernachweis im KOH-Nativpräparat (am besten mit optischen Aufhellern) 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 Breitspektrantimykotika (Azole, Ciclopirox). Tiefe Infektionen (Tinea profunda) erfordern eine systemische Therapie mit Griseofulvin (500-100 mg/d), Terbinafin (250 mg/d), Fluconazol (50 mg/d) oder Itraconazol (100-400 mg/d) über 3-6 Wochen, evtl. länger (Millikan 2001, Mays 2006). Interaktionen mit ART beachten! Nagelmykosen werden nach verschiedenen Schemata über 3-6 Monate behandelt (Myskowski 1997, Johnson 2000).

Herpes simplex exulcerans: Schmerzhaft, gruppiert angeordnete oder großflächige Ulzerationen, überwiegend der Genitoanalregion (HSV 2, HSV 1, Herpes simplex genitoanal exulcerans), gelegentlich aber auch im Gesicht (HSV 1) und an anderen Körperstellen (z. B. herpetischer Finger: Herpetic whitlow, HSV 2). Bei schwerer Immundefizienz Erosionen/Ulzerationen. Besteht bei einer Schwangeren eine HSV-2-Infektion ist das Risiko einer materno-fetaler HIV-Übertragung unter der Geburt erhöht (Cowan 2008). Antivirale Therapie siehe *AIDS-Kapitel*, Seite 433.

(Herpes) Zoster: Bei jungen Patienten frühe Marker-Erkrankung der HIV-Infektion (Schöfer 1991). In der Frankfurter Hautklinik waren über mehrere Jahre gut die Hälfte aller Zosterpatienten unter 50 Jahren HIV-infiziert (Oswald 2005). Häufig tritt die Gürtelrose schon Jahre vor anderen OI als typischer Zoster segmentalis auf. Bei atypischem Erkrankungsalter (< 50 Jahre) oder atypischer Klinik (multisegmental, disseminiert, hämorrhagisch-nekrotisierend) deswegen immer Abklärung einer HIV-Infektion erforderlich. Reaktivierungen latenter VZV-Infektionen im Rahmen des IRIS möglich (Hung 2005), siehe auch *Herpes zoster*, Seite 435, und *Immunrekonstitutionssyndrom*, 452.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) an der Haut: Die Immunrekonstitution unter ART hat auch eine Wiederherstellung der Th-1-Immunantwort und der Tuberkulintest-Reaktivität zur Folge (Girardi 2002). Dabei kann es wenige Wochen

nach ART-Beginn an der Haut zum Auftreten eines Herpes zoster, mukokutaner Herpes simplex-Infektionen, von Mykobakteriosen, Leishmaniasis, eosinophilen Follikulitiden, Mundsoor, Fremdkörpergranulomen und kutanen Sarkoidosen kommen (Handa 2001, Hirsch 2004). Bereits bestehende KS können exazerbieren (siehe Kapitel *Kaposi-Sarkom*, Seite 447). Die überwiegend infektiösen, aber auch nicht-infektiösen entzündlichen Dermatosen im Zusammenhang mit IRIS treten innerhalb weniger Tage bis drei Monate nach Beginn einer ART auf. Je nach klinischer Ausprägung werden erregerspezifischer Antiinfektiva angewendet sowie steroidale und/oder nichtsteroidale antientzündlicher Pharmaka, siehe auch *Immunrekonstitutionssyndrom*, 452.

Kaposi-Sarkom: Häufigster Hauttumor bei HIV. Siehe eigenes Kapitel, Seite 471.

Lipodystrophie-Syndrom: siehe eigenes Kapitel, Seite 305 .

Lymphogranuloma venereum (LGV): Diese durch Chlamydien (*C. trachomatis* Serovar L1-3) sexuell übertragene Infektion galt bisher in Europa als selten eingeschleppte „Importinfektion“ aus den Tropen. Seit 2003 breitet sie sich endemisch in europäischen Großstädten in den Niederlanden, Frankreich, England aber auch in Deutschland (Hamburg, Berlin, München) fast ausschließlich unter homosexuellen Männern aus (Meyer 2005, Van der Bij 2006, Jebarri 2007). Nach einer Inkubation von etwa 10 Tagen (5-21 Tage) tritt am Genitale eine unauffällige, meist rasch wieder abheilende Ulzeration auf. Dieser folgt eine schmerzhafte, fluktuierende inguinale Lymphadenopathie (in 60 % unilateral). Bei homosexuellen Männern manifestiert sich LGV meist als schmerzhafte Proktitis (Perenboom 2006), die überwiegend durch den Serovar L2 verursacht wird (Waalboer 2006). Die Diagnose Proktitis wird klinisch gestellt. LGV wird serologisch durch einen Anstieg der Chlamydien-Antikörper, besser jedoch durch den direkten Nachweis mittels PCR aus analem Abstrichmaterial gesichert (Sturm 2005, Haliloua 2006). Zur Behandlung werden orale Tetrazykline (Doxycyclin 2 x 100 mg/Tag oder Tetrazyklin-HCL 4 x 500 mg/Tag jeweils über 21 Tage) empfohlen. Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Maligne kutane Lymphome: Selten (Biggar 2001, Wilkins 2006). Kutane B-Zell-Lymphome zeigen sich meist als rote bis livide Knoten, die leicht mit KS verwechselt werden können. Jeder fragliche Fall „persistierende Hämatome“ oder asymptomatische Papeln sollte histopathologisch geklärt werden. Auch 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 Leitli-

nien zu kutanen Lymphomen: <http://www.derma.de/85.0.html>. Siehe auch *Maligne Lymphome*, Seite 483.

Maligne melanozytäre (Melanome) und nicht melanozytäre (epitheliale) Hauttumoren (Basalzellkarzinome, kutane Plattenepithelkarzinome): Mit gesteigerter Lebenserwartung steigt besonders bei älteren HIV-Patienten das Risiko, an malignen Hauttumoren zu erkranken. Dies sind vor allem Basalzellkarzinome, aktinische Keratosen (in situ-Karzinome) und die sich daraus entwickelnden kutanen Plattenepithelkarzinome (Wilkins 2006). Bevorzugt betroffen sind lichtexponierte Körperstellen (Gesicht, Nacken, Handrücken). Seltener werden maligne Melanome diagnostiziert (Calista 2001). Doch auch für diese Tumoren ist das altersadaptierte Risiko für HIV-Infizierte 5-fach höher als in der restlichen Bevölkerung. In der Langzeitbetreuung HIV-Infizierter ist daher die regelmäßige dermatologische Untersuchung wichtig (Schöfer 1998, Burgi 2005). Präkanzeröse Vorstufen wie aktinische Keratosen, bowenoide Papulose, Morbus Bowen, cervikale, vaginale, penile und anale intraepitheliale Neoplasien sind frühzeitig zu entfernen. Eine Reihe von neueren Publikationen belegt, dass unter homosexuellen HIV-infizierten Männern das anale Plattenepithelkarzinom erheblich zunimmt (siehe *Analkarzinom*, Seite 506). Die sorgfältige anale Inspektion und regelmäßige proktologische Untersuchungen (einmal jährlich) mit rechtzeitiger histologischer Untersuchung unklarer Infiltrationen und knotiger Veränderungen können fatalem Tumorwachstum vorbeugen und verstümmelnde Operationen (Rektumamputation, Anus praeter etc.) vermeiden.

Bezüglich der Manifestation UV-assoziiierter Tumoren bei Immundefizienz spielt der Hauttyp (Typ 1-6, hellhäutig-rotblond bis schwarz) eine wichtige Rolle. Hinzu kommen regionale Faktoren wie Breitengrad des ständigen Aufenthaltsortes, Höhe über dem Meer, tägliche Sonnenscheindauer, aber auch individuelle Faktoren wie genetische Disposition, Nikotinabusus, Art der Kleidung und Tätigkeit. Prophylaktisch müssen die Patienten auf die besondere Rolle des UV-Lichtes und onkogener Viren (HPV 16/18) als Kofaktoren hingewiesen werden.

Epitheliale Hauttumoren sollten komplett chirurgisch entfernt werden, und zwar bei histopathologischer Kontrolle sämtlicher Tumorränder. Bei oberflächlichen Tumoren kommen auch Lokalmaßnahmen wie photodynamische Therapie, Röntgen-Weichstrahl-Therapie, topische Chemo- oder Immuntherapien (Interferone, Imiquimod) in Frage (s. a. <http://leitlinien.net/> Leitlinien Nr.032/021 und Nr.032/022). Neben der bereits bestehenden Zulassung für oberflächliche Basalzellkarzinome wurde Imiquimod im November 2006 in Deutschland auch für die Behandlung der aktinischen Keratosen zugelassen (Lebwohl 2004).

Bei melanozytären Tumoren sind je nach Eindringtiefe allseitige Sicherheitsabstände von 0,5 bis 2 cm einzuhalten. Bei Hochrisiko-Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm und/oder regionale Lymphknotenmetastasen) kommen zusätzlich zur Lymphadenektomie adjuvante Chemo- und/oder Immuntherapien, bei inoperablen und metastasierten Tumoren systemische Chemo- und Chemoimmuntherapien zur Anwendung (<http://leitlinien.net/Leitlinie Nr.032/024>).

Mollusca contagiosa („Dellwarzen“): Benigne Virusdermatose durch Poxvirus mollusci. Es erkranken vor allem Kinder mit Neurodermitis. Bei Erwachsenen

meist STD (Agromajor 2002). Extragenitale Mollusken bei Erwachsenen weisen auf eine Immundefizienz hin. Sie gelten als Marker-Erkrankung der fortgeschrittenen HIV-Infektion (CD4-Zellzahl fast immer $<100/\mu\text{l}$) und zeigen neben der charakteristischen „Dellwarze“ mit exprimierbarem krümeligen Brei auch großknotige Konglomerate oder endophytisches Wachstum. Bei letzterem ist die Differentialdiagnose schwierig. Verwechslungen mit kutaner Kryptokokkose und Histoplasmose sind möglich. Therapie: operative Abtragung mit der Kürette oder der Eihautpinzette; experimentell: Imiquimod Creme (Liota 2000, Smith 2002), 5% KOH-Lösung (Infectodell® Lsg.) oder photodynamische Therapie mit 5-Aminolaevulinsäure. Eine Cochrane-Analyse diverser Therapiemodalitäten (van der Wouden 2006) berücksichtigte leider keine Studien bei immundefizienten Patienten.

Orale Haarleukoplakie: Asymptomatische, EBV-bedingte (Walling 2004), nicht abstreifbare, weiße, streifenförmige Hyperkeratose der seitlichen Zungenflächen (Leukoplakie). Bis zum Beweis des Gegenteils gilt ein Patient mit OHL als HIV-infiziert. HIV-Infektion und Immundefizienz meist bereits fortgeschritten. Wichtigste Differentialdiagnose: Leukoplakien anderer Ätiologie, Mundsoor (Patton 2002, Cherry-Peppers 2003). Therapie: meist nicht erforderlich, Aciclovir und Valaciclovir sind wirksam (Walling 2003), aber hohe Rezidivneigung. Auch Desciclovir (systemisch) sowie Podophylin 25 % (topisch 1x/Woche) waren wirksam (Baccaglini 2007, Moura 2007). Unter ART meist komplette Rückbildung (Triantos 1997, Ramirez-Amador 2006).

Pruritus: Chronischer, oft quälender Juckreiz ist eines der häufigsten klinischen Symptome bei HIV-Infektion. Etwa ein Drittel aller Patienten ist betroffen. 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*) können auch Trockenheit der Haut (Xerodermie, Exsikkationsekzeme), erythroscquamöse Dermatosen, systemische Erkrankungen wie Lymphome, Niereninsuffizienz und Hepatosen, vor allem aber auch Arzneimittelreaktionen Juckreiz verursachen. Die Diagnostik umfasst zunächst den Ausschluss von Haut- und Systemerkrankungen. 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 und (meist topischen) Glukokortikosteroiden verschiedene Phototherapie-Modalitäten (UVA, PUVA, UVB-311nm) (Smith 1997, Singh 2003).

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 (eosinophile Follikulitis; Nervi 2006), Variante der atopischen Dermatitis vom pruriginösen Typ des Erwachsenenalters, Hypersensitivitätsreaktion auf Arzneimittel oder durch mikrobielle Erreger oder durch Parasiten oder Saprophyten (*Sarcoptes scabiei*: Finger- und Zehenzwischenräume, Mamillen, Paraumbilikal- und Genitalregion; Demodex

folliculorum, Pityrosporum ovale: seborrhoische Zonen). Diagnostik: Medikamentenanamnese, histologische Spezialfärbungen (PAS u. a.), Milbensuche mit dem Dermatoskop.

Therapie: erregerspezifische Behandlung bzw. Ausschaltung fokaler Infektionen (z. B. Darmsanierung bei intestinaler Candidabesiedlung). Sonst symptomatisch (Antihistaminika, Itraconazol (200 mg/die für zwei Wochen), Isotretinoin, Dapson, milde PUVA- oder UVB(311)-Bestrahlungen (am wirksamsten) bzw. 5%ige Permethrincreme oder topisch Tacrolimus (Ellis 2004).

Psoriasis vulgaris ist eine multifaktoriell vererbte Erkrankung (0,2–2,8 % der Bevölkerung), die durch Trigger wie physikalische Reize (u. a. Reibung, UV-Licht), endogene Faktoren (Infekte, Medikamente, „Streß“) provoziert wird. Da HIV-Infizierte häufig derartigen Faktoren ausgesetzt sind, kann die Psoriasis erstmals oder verstärkt auftreten, die Inzidenz liegt bei 2,5–4,9 % (Schöfer 1990). Die ART bessert die Psoriasis. Die Psoriasis wird heute als T-Zell-Erkrankung angesehen. Für das Paradoxon, dass die Psoriasis trotz der Abnahme der CD4-Zellen heftig und vor allem weitgehend therapieresistent exazerbieren kann, gibt es noch kein gesichertes Konzept (Namazi 2004).

Klinisch kann sich die Psoriasis eruptiv-exanthematisch, mit chronisch stationären Plaques, oder atypisch mit inversem Befallsmuster (Befall von Leisten, Achselhöhlen, Handtellern, Fußsohlen, Gesicht; oft exsudativ, pustulös oder erythrodermisch) manifestieren. Je schwerer der Immundefekt, desto schwerer die Psoriasis. Neben Infektionen kommen Medikamente wie Interferon als Auslöser in Frage.

Als erstes sollten auslösende Faktoren beseitigt werden, eine ART sollte eingeleitet oder optimiert werden. Bei umschriebenem Befall reicht eine Lokaltherapie mit Dithranol, Calcipotriol oder Tacalcitol (Daivonex[®], Psorcutan[®], Curatoderm[®]) bzw. dem topischen Retinoid Tazarotene (Zorac[®]). Bei Lokalisationen am Kapillitium und an den Nägeln kann mit Kortikosteroide 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, nicht immunsuppressiv (von Zander 2005). In schweren Fällen müssen auch Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin oder Hydroxyurea (Kumar 2001) eingesetzt werden. Alternativen: AZT im Rahmen einer ART, Cimetidin (400 mg, 4 x/die). Photo- u. Photochemotherapie (UVB311, UVB, PUVA: lokal oder systemisch) sind wirksam wohl keine ungünstigen Effekte auf die HIV-Infektion (Akaraphanth 1999, Schoppelrey 1999). Über Interaktionen der Antipsoriatika mit ART gibt bisher keine ausreichenden Daten (Akaraphanth 1999, Schoppelrey 1999, Kumar 2001). Erprobt werden derzeit sogenannte „Biologicals“, die gezielt Elemente der Entzündungskaskade (z. B. TNF alpha) ausschalten. Erste Erfahrungen sind positiv, Langzeiterfahrungen gibt es nicht (Sellam 2007). Etanercept erhöht die Viruslast nicht (Romero-Mate 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). Seltene Variante einer Psoriasis bei entsprechender genetischer Disposition (HLA B27). Die Inzidenz bei HIV-infizierten Männern ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht und liegt bei 6 % gegen-

über 0,6 %. Der Verlauf ist chronisch-rezidivierend. Hautsymptome: Erytheme mit sterilen Pusteln an Handflächen und Fußsohlen, später hyperkeratotische, schuppende, nässende Herde (= Keratoderma blenorrhagicum), Balanitis circinata an der Glans penis (scheibenförmige, polyzyklische, erosive symptomlose Herde). Therapie symptomatisch mit Antirheumatika, ggf. Kortikoiden (kurzfristige hochdosierte Stoßtherapie). Acitretin (25 bis 75 mg/d) in Verbindung mit topischen fluoridierten Kortikosteroiden; alternativ Sulfasalazin oder für Gelenkentzündungen orales Gold. Remissionen wurden auch auf Doxycyclin und den neuen chimären anti-TNF-alpha-Antikörper Infliximab beschrieben (Gaylis 2003, Neumann 2003).

Seborrhoische Dermatitis: Inzidenz bei HIV-Infektion zwischen 20 und 60 %, abhängig vom Immunstatus. Dem lipophilen Hefepilz *Malassezia furfur* wird eine pathogenetische Relevanz zugesprochen, wobei eher der Subtyp als die Dichte der Besiedlung wichtig zu sein scheint. Klinisch und histologisch besteht Verwandtschaft zur Psoriasis. Die seborrhoische Dermatitis kann ein Marker für die Progression der HIV-Infektion sein und bessert sich häufig unter ART. Klinisch: in an Talgdrüsenfollikeln reichen Arealen (Augenbrauen, Nasolabialfalten, Stirn, Kapillitium (hier oft Juckreiz), äußerer Gehörgang, vordere Schweißrinne, Genitale) fettig-gelbe fein bis- großlamelläre Schuppung auf meist scharf begrenzten Erythemen. Behandlung mit topischen Antimykotika, wie z. B. Ketoconazol-Creme (Nizoral® R-Creme) oder Terbinafin-Creme, alternativ Selendisulfid, Metronidazol, niedrig dosiertes Dithranol, oder Lithiumsuccinat- und zinksulfathaltige Creme (Efadermin®), neuerdings auch Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Rigopoulos 2004). Diese können aber auch selbst eine Rosazea-artige Dermatitis auslösen (Gorman 2005). Zur Behandlung des behaarten Kopfes sind antimykotische Shampoos oder Waschlösungen (z. B. Terzolin®, Ket®, Ciproxilox) geeignet. In schweren Fällen systemische Itraconazol-Therapie (1 x 100 mg Sempera®/die) oder Terbinafin (250 mg/d) (Gupta 2004, Kose 2005).

Skabies: vor allem nachts extrem juckende Dermatose. An Fingerzwischenräumen, Handgelenken, Mamillen, vorderer Axillarlinie, Nabel, Penischaft: feine wenige Millimeter lange meist rote Linien (Skabiesgänge) neben einem generalisiertes Ekzem mit Kratzspuren (Kopf frei), v. a. Oberschenkelinnenseiten und Gesäßregion. Typisch: inguinal und im Genitalbereich (Penischaft, Skrotum) rotbraune, juckende Knoten (= Skabiesgranulome; können auch nach erfolgreicher Therapie über Monate persistieren). Bei starkem Immundefekt Sonderform: Scabies crustosa (= Scabies norvegica): über Monate Entwicklung großflächiger ekzematisierter Herde mit einer asbestartig schimmernden oder borkigen Schuppung (Cave DD Psoriasis). Diese Herde können symptomlos sein, sind aber hochinfektiös (bis zu 10000 Milben/g Hautschuppen). Hinweisend: Fälle normaler Skabies in der Umgebung des Patienten. Die Scabies crustosa ist eine Marker-Erkrankung der HIV-Infektion.

Behandlung: Einmaltherapie mit Permethrin Creme, bei Scabies crustosa Schuppenablösung mehrere Tage und dann mindestens 3-4 tägige antiskabiös lokal behandeln (Permethrin 5 % Creme; inklusive Kapillitium und unter den distalen Rändern der Fingernägel). Alternativen sind Benzoylbenzoat, Pyrethrumextrakt oder Allethrin/Piperonylbutoxid. Tägliches Wechseln der Bettwäsche und Schlafanzüge.

Bei einem Hautbefall von mehr als 50 % oder mehreren Rezidiven: Kombination aus lokal keratolytischer/antiskabiöser Therapie sowie einer systemischen Ivermec-

tin Behandlung (2 Tbl. zu je 6 mg, Alberici 2000). Sehr wichtig sind die Einhaltung hygienischer Maßnahmen und die zeitgleiche Behandlung aller Kontaktpersonen (Paasch 2001, Leitlinie der AG für Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/013-052.htm>).

Syphilis: Die Leitlinien der DSTDG zur Diagnostik und Therapie sind unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/059-002.htm> abrufbar (Schöfer 2005). Die Besonderheiten bei HIV-Infektion sind im Kapitel "HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen" ausführlich besprochen.

Unguis incarnatus/Paronychien: Einwachsende Zehennägel können u. a. bei Diabetes mellitus, unter Therapie mit Betablockern oder Retinoiden und lokalen Druckschädigungen, aber auch spontan auftreten. Üblicherweise erfolgt eine operative Korrektur (Emmert-Plastik, Modifikation nach Haneke), bei der Granulationsgewebe und laterale Nagelanteile entfernt werden. Treten eingewachsene Zehen- (seltener auch Finger-) Nägel bei HIV-Infizierten auf, sollte zunächst die antiretrovirale Therapie überprüft und ggf. modifiziert werden. Besonders Indinavir, aber auch 3TC können Auslöser dieser schmerzhaften Erkrankung sein. Ätiopathogenetisch wurden retinoidartige Nebenwirkungen dieser Präparate nachgewiesen. In eigenen Fällen und der aktuellen Literatur wurde nach Therapiewechsel eine komplette Remission beobachtet (Tosti 1999, Colson 2001, Garcia-Silva 2002).

Xerodermie/Trockene Haut: Häufiges Begleitsymptom einer Immundefizienz, bei HIV-Infektion besonders häufig. Etwa ein Drittel aller 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) sehr nahe sind. Indinavir fördert die Hauttrockenheit. Hautoberflächenlipidfilm qualitativ verändert, quantitativ unauffällig. Therapie mit hautpflegenden Emulsionen (milchsäure-, harnstoffhaltig), Dexpanthenol und Ölbädern. Bei stark entzündlichen Formen initial für 3-5 Tage Kortikosteroidexterna (Klasse 3-4) (Garcia-Silva 2000, Rudikoff 2002).

Literatur

1. Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of Bartonella infections. *Clin Lab Med* 2002; 22: 937-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=12489289>
2. Agromayor M, Ortiz P, Lopez-Esteban JL, et al. Molecular epidemiology of molluscum contagiosum virus and analysis of the host-serum antibody response in Spanish HIV-negative patients. *J Med Virol* 2002; 66:151-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282318>
3. Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15:28-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=9990666>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10809857>
5. Baccaglioni L, Atkinson JC, Patton LL, Glick M, Ficarra G, Peterson DE. Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:Suppl. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17379155>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15807684>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14576660>
8. Barankin B, Houston S, Alanen K, Ting PT, Lauzon G. Crusted plaques in an immunocompromised host. *Arch Dermatol* 2005; 141: 263-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15724025>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9331897>
10. Bartlett BL, Khambaty M, Mendoza N, et al. Dermatological management of human immunodeficiency virus (HIV). *Skin Therapy Lett* 2007;12:1-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18026675>
11. Berger TG. Dermatological care in the AIDS patient. In: Sande MA, Volberding PA (Hrsg.) *The Medical Management of AIDS*. 5. Auflage 1997, Saunders, S. 159-68.

612 Spezielle Probleme

12. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11118391>
13. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11405768>
14. Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ: AIDS Cancer Match Registry Study Group. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J AIDS* 2001; 26:371-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11317081>
15. Borrás-Blasco J, Belda A, Rosique-Robles D, Castera E, Abad J, Amorós-Quiles I. Hair loss induced by lopinavir-ritonavir. *Pharmacotherapy* 2007;27:1215-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11765521>
16. Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 227-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619772>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9827291>
18. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16051964>
19. Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. *Int J Dermatol* 2007;46:706-10. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17614798>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16104038>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11817969>
22. Calista D. Five cases of melanoma in HIV positive patients. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 446-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11525954>
23. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:484-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11442271>
24. Cherry-Peppers G, Daniels CO, Meeks V et al. Oral manifestations in the era of HAART. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(22 Suppl 2):21S-32S. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619772>
25. 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. Epub 2006 Jun 7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16779751>
26. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther* 2002; 24:1502-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12462283>
27. Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and related diseases caused by *Rochalimaea*. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:783-90.
28. Colson AE, Sax PE, Keller MJ, et al. Paronychia in association with indinavir treatment. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 140-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11118393>
29. Cooley TP. Non-AIDS-defining cancer in HIV-infected people. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:889-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=12852661>
30. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998; 134:1290-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=9801690>
31. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18097221>
32. Cusini M, Salmasso 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14769165>
33. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001; 134:25-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
34. Dei Giudice P, Vandenbos F, Perrin C, Bernard E, Dellamonica P. Sweet's syndrome following abacavir therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 474-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15337997>
35. Derisi M, Ballard C, Abulhosn K, Colwell B, Barber E, Mathews WC. Sulfam-associated rash and race are risk factors for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-associated rash. Abstract 61, 7th CROI 2000, San Francisco.
36. 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 type-1 infection. *Am J Med* 2001; 110:605-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11382367>
37. Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:189-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=15186198>
38. Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemmond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:745-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17760894>
39. Farthing CF, Brown SE, Staughton RC. A colour atlas of AIDS and HIV Disease (2nd edition). Editiones Roche, Basel 1989.
40. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=9562584>
41. Floridia M, Bucciardini R, Fragola V, et al. Risk factors and occurrence of rash in HIV-positive patients not receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: data from a randomized study evaluating use of protease inhibitors in nucleoside-experienced patients with very low CD4 levels (<50 cells/microL). *HIV Med* 2004; 5: 1-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=14731162>
42. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12536172>
43. Freen 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12474487>
44. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:468-71.
45. Fung HB, Pecini RA, Brown ST, Gropper CA. Indinavir-associated maculopapular eruption. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1328-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10555939>
46. Funnaye AS, Akhtar AJ. Syphilis and HIV co-infection. *J Natl Med Assoc* 2003; 95:363-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12793793>
47. Garbe C, Husak R., Orfanos CE. HIV-assoziierte Dermatosen und ihre Prävalenz bei 456 HIV-Infizierten. *Hautarzt* 1994; 45:623-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7960770>
48. Garcia-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamate cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS* 2000; 14:1289-1291. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894302>
49. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12408731>
50. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12563704>
51. 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. *IDS* 2002; 16:1976-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351964>
52. GISED. Cutaneous reactions to alimentary tract medications: results of a seven-year surveillance program and review of the literature. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). *Dermatology* 1996; 193:11-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8864611>

53. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 969-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=16033622>
54. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs* 2003; 63:1679-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12904086>
55. Gorman CR, White SW. Rosaceaiform dermatitis as a complication of treatment of facial seborrheic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1168. <http://amedeo.com/lit.php?id=16172323>
56. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6272109>
57. Greenspan D, Shirlaw PJ. Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. *Oral Dis* 1997; 3 Suppl 1:S229-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=94566895>
58. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15523360>
59. Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:155-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15098970>
60. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol* 2000; 39: 746-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11095193>
61. Guyot S, Hayoz D, Telenti A, Cavasini M. Peripheral oedema and high arterial blood flow as a complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 356-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075567>
62. Hagedorn H-J, MIQ. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektologischen Diagnostik. Heft 16: Syphilis. Urban & Fischer, München, Jena, 2001.
63. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:430-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11763384>
64. Harris M, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). *AIDS* 2006; 20: 719-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=16514302>
65. Hartmann M, Peltzold D. Lipodystrophie-Syndrom bei HIV-Infektion. *Hautarzt* 2000; 51:159-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10789076>
66. Hayes BB, Hille RC, Goldberg LJ. Eosinophilic folliculitis in 2 HIV-positive women. *Arch Dermatol* 2004; 140: 463-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096375>
67. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:119-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
68. Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Range-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006; 37: 899-902. <http://amedeo.com/lit.php?id=16971233>
69. Herranz P, Arribas JR, Navarro A, et al. Successful treatment of aphthous ulcerations in AIDS patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 2000; 142:171-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10651717>
70. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor, abacavir. *Clin Ther* 2001; 23: 1603-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11726000>
71. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095223>
72. Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 673-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16212714>
73. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16648406>
74. Jebbari H, Alexander S, Ward H, et al. Update on lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2007;83:324-6. *Epub* 2007 Jun 25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17591663>
75. Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: Suppl: <http://amedeo.com/lit.php?id=11044290>
76. Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4:669-80 <http://amedeo.com/lit.php?id=14507229>
77. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:859-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=12852659>
78. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:559-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12905141>
79. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15752285>
80. Kreuter A, Hochdorfer B, Stucker M, et al. Treatment of anal intraepithelial neoplasia in patients with acquired HIV with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:980-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=15153912>
81. Kreuter A, Schugt I, Hartmann M et al. Dermatological diseases and signs of HIV infection. *Eur J Med Res* 2002;7:57-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=11891145>
82. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydroxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 530-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11703528>
83. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11450872>
84. Launay O, Roudiere L, Boukii N, et al. Viramune-Zyrtec Study Group. 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.
85. Lebwolh M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, Lee JH, Fox TL. 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.
86. Lim et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:414-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9308556>
87. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:76-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=11179929>
88. Littera R, Carcassi C, Masala A, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS* 2006; 20: 1621-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16868443>
89. Lockhart SM, Rathbun RC, Stephens JR, et al. Cutaneous reactions with tenofovir disoproxil fumarate: a report of nine cases. *AIDS* 2007;21:1370-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17545718>
90. Loufy MR, Harris M, Raboud JM, et al. A large prospective study assessing injection site reactions, quality of life and preference in patients using the Biojector vs standard needles for enfuvirtide administration. *HIV Med* 2007;8:427-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17760374>

614 Spezielle Probleme

91. Luther J, Glesby MJ. Dermatologic adverse effects of antiretroviral therapy: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:221-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17645377>
92. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14985276>
93. Maguina C, Gutuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:1-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738670>
94. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tansuphaswadikul S, et al. Incidence and risk factors of nevirapine-associated skin rashes among HIV-infected patients with CD4 cell counts <250 cells/microl. *Int J STD AIDS* 2007;18:782-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18005514>
95. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:1358-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=14530675>
96. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 31-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=16489841>
97. McNicholl IR. Drug Interactions Among the Antiretrovirals. *Curr Infect Dis Rep*. 2004; 6:159-162. <http://amedeo.com/lit.php?id=15023279>
98. Meyer T, Arndt R, von Krosigk A, Plettenberg A. Repeated detection of lymphogranuloma venereum caused by Chlamydia trachomatis L2 in homosexual men in Hamburg. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 91-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=15681732>
99. Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. *Cutis* 2001; 68: Suppl: 6-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11499333>
100. Mimirani P, Hessel NA, Maurer TA, et al. Prevalence and predictors of skin disease in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:785-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11312425>
101. Morfeldt-Manson L, Julander I, Nilsson B. Dermatitis of the face, yellow toe nail changes, hairy leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators of progression to AIDS/ opportunistic infection in patients with HIV-infection. *Scand J Infect Dis* 1989; 21:497-505. <http://amedeo.com/lit.php?id=2587953>
102. Moura MD, Guimaraes TR, Fonseca LM, et al. A random clinical trial study to assess the efficiency of topical applications of podophylin resin (25%) versus podophylin resin (25%) together with acyclovir cream (5%) in the treatment of oral hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:64-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=17178496>
103. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24. <http://amedeo.com/lit.php?id=16949995>
104. Murphy RL, Sanne I, Cahn P et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS* 2003; 17: 2603-14 <http://amedeo.com/lit.php?id=14685054>
105. Myskowski PL, White MH, Ahkami R. Fungal disease in the immunocompromised host. *Dermatol Clin* 1997; 15:295-305. <http://amedeo.com/lit.php?id=9098638>
106. Namazi MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. *Autoimmunity* 2004; 37: 67-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115314>
107. Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 285-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16844513>
108. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12802773>
109. Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part I: infections. *Int J STD AIDS*. 2003; 14:78-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=12716492>
110. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=12716492>
111. Paasch U, Hausteiner UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin Evaluation eines Behandlungskonzeptes. *Hautarzt* 2001; 52:31-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11220236>
112. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12568975>
113. Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br J Dermatol* 2000; 142:496-500. <http://amedeo.com/lit.php?id=10735957>
114. Patel R, Rompalo A. Managing patients with genital herpes and their sexual partners. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 427-38, x. <http://amedeo.com/lit.php?id=15963881>
115. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:170-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11505264>
116. Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, et al. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 2002;8 Suppl 2:98-109. <http://amedeo.com/lit.php?id=12164670>
117. Pedneault L, Brothers C, Pagano G, et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment of adult and pediatric patients with HIV infection. *Clin Ther* 2000; 22:1378-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192131>
118. Penneys NS. Skin manifestations of AIDS. 2nd Edition. Martin Dunitz, London 1995.
119. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16683043>
120. Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M, et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1996; 123:307-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=8761082>
121. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtische BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000; 201:326-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11146343>
122. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=9801685>
123. Rajendran PM, Dolev JC, Heaphy MR Jr, Maurer T. Eosinophilic folliculitis: before and after the introduction of antiretroviral therapy. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1227-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=16230559>
124. Raju PV, Rao GR, Ramani TV, Vandana S. Skin disease: clinical indicator of immune status in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Int J Dermatol* 2005; 44: 646-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16101864>
125. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16740437>
126. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16335870>
127. Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae. *DNA Cell Biol*. 2003; 22:431-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12906736>
128. Rico MJ. Guidelines of care for dermatologic conditions in patients infected with HIV. *J Amer Acad Dermatol* 1997; 37:450-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=9308562>

129. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1071-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15541087>
130. Robert Koch Institut. Syphilis in Deutschland im Jahr 2006 und Trends seit 2001. *Epid Bull* 29/2007 S257-63
131. Rönken M, Breit R. Dermatologie bei HIV-Infektion und AIDS. Grundlagen, Klinik, Therapie. In: H. Jäger (Hrsg.): *AIDS und HIV-Infektion in Klinik und Praxis* (Band 1). Ecomed-Verlag, Landsberg 1990.
132. Rodríguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, Gonzalez-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 1998; 3:229-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682143>
133. Romero-Mate A, Garcia-Donoso C, Cordoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:143-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17492843>
134. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:1-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12636014>
135. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H; FTC-102 Clinical trial group. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003 ; 188: 1652-58. <http://amedeo.com/lit.php?id=14639535>
136. Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:275-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12044260>
137. Sander A, Penno S. Semiquantitative species-specific detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* by PCR-enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3097-101. <http://amedeo.com/lit.php?id=10488160>
138. Scharzt NE, De La Blanchardiere A, Alaoui S, et al. Regression of CD8+ pseudolymphoma after HIV antiviral triple therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:139-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12833028>
139. Schöfer H. *Hauterkrankungen bei HIV-Infektion und AIDS*. Schöfer Verlag, Stuttgart, (1990)
140. Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. AIDS-Forschung (AIFO) 1991; 6: 633-8.
141. Schöfer H, Reinmüller S, Milbradt R. Manifestation of HIV-associated dermatoses during the time course of HIV disease – a changing pattern? Abstracts 32264, 12th Int AIDS Conference 1998, Geneva.
142. Schöfer H. Cutaneous tumors in immunodeficient patients: pathogenetic aspects and treatment strategies. *Onkologie* 1998; 21:299-304.
143. 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, S1-48. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1999.
144. Schöfer H, Brockmeyer N. Kaposi-Sarkom. In: Kortling HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.) *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen*. ES S. 241-254, 4. Aufl. 2005. bzw. <http://leitlinien.net/> (AWMF Leitlinienregister 032/025)
145. 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).
146. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med* 1996; 72:176-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=8707318>
147. Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV- Patienten. *Hautarzt* 1999; 50: 643-648 <http://amedeo.com/lit.php?id=10501680>
148. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18216727>
149. 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. *Epub* 2007 Jan 31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17321777>
150. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351:228-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457088>
151. Shetty K. Current role of thalidomide in HIV-positive patients with recurrent aphthous ulcerations. *Gen Dent* 2007;55:537-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18050580>
152. Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, Tim S, Dzhangiryan K, Scott JD. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1075-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=16515487>
153. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6272110>
154. Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:177-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=12627993>
155. Smith KJ, Buckley R, Skelton H. Lamivudine (3TC)-induced contact dermatitis. *Cutis* 2000; 65: 227-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10795085>
156. Smith KJ, Skelton H. *Molluscum contagiosum*: recent advances in pathogenic mechanisms, and new therapies. *Am J Clin Dermatol*. 20 2002; 3:535-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12358555>
157. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Lee RB, Wagner KF. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. *Dermatology* 1997; 195:353-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9529556>
158. Spira R, Mignard M, Doure MS, Morlat P, Dabis F. Prevalence of cutaneous disorders in a population of HIV-infected patients. *Arch Dermatol* 1998; 134:1208-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=9801675>
159. Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. *AIDS* 2006; 20:1269-74; PMID: 16816555
160. Stern RS, Steinberg LA. Epidemiology of adverse cutaneous reactions to drugs. *Dermatol Clin* 1995, 13:681-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=7554515>
161. Sturm PD, Moadley P, Govender K, Bohlen L, Vanmali T, Sturm AW. Molecular diagnosis of lymphogranuloma venereum in patients with genital ulcer disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2973-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15956435>
162. Surjushe A, Kamath R, Oberai C, et al. A clinical and mycological study of onychomycosis in HIV infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:397-401. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18032858>
163. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol* 2006; 45: 689-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=16796629>
164. Tosti A, Piraccini BM, D'Antuono A, Marzaduri S, Bettoli V. Paronychia associated with antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140:1165-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10354091>
165. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16230556>
166. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1392-96. <http://amedeo.com/lit.php?id=9431384>
167. Vafai A, Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. *Am J Med Sci* 2001; 321:372-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11417752>
168. Van der Bijl AK, Spaargaren J, Morre SA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 186-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=16355328>
169. Van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 0: <http://amedeo.com/lit.php?id=16625612>

616 Spezielle Probleme

170. Van Zander J, Orlow S.J. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 129-38. <http://amedeo.com/lit.php?id=15709903>
171. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15764851>
172. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatol Ther* 2005; 18: 44-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=15842612>
173. Waalboer R, van der Snoek EM, van der Meijden WJ, Mulder PG, Ossewaarde JM. Analysis of rectal Chlamydia trachomatis serovar distribution including L2 (lymphogranuloma venereum) at the Erasmus MC STI clinic, Rotterdam. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 207-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=16731669>
174. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216477>
175. Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. *J Infect Dis*. 2003; 188:883-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12964120>
176. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:284-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807442>
177. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18066626>
178. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 189-206. <http://amedeo.com/lit.php?id=16443048>
179. Witkowski JA, Parish LC. Dermatologic manifestations of complementary therapy. *Skinmed*. 2003; 2:175-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=14673295>
180. Wong GA, Shear NH. Adverse drug interactions and reactions in dermatology: current issues of clinical relevance. *Dermatol Clin* 2005; 23: 335-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15837159>
181. Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, Nguyen RH, Martins CR. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 581-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16546578>

26. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs)

T. Lorenzen

Syphilis

Syphilis, auch Lues oder harter Schanker genannt, wird durch das Bakterium *Treponema pallidum* verursacht. Relativ kurz nach der Infektion, in den Stadien I und II sowie im frühen Latenzstadium, ist das Übertragungsrisiko einer Infektion am höchsten. Dies gilt insbesondere, wenn im Stadium I noch ein Primäraffekt vorliegt. Bei einem einmaligen ungeschützten sexuellen Kontakt beträgt das Übertragungsrisiko zwischen 30 und 60 %! Zusätzlich begünstigt eine Syphilis – wie auch andere STDs – die Übertragung einer HIV-Infektion. Die Inzidenz der Syphilis stieg seit Ende der 90er Jahre in den USA und in Europa wieder deutlich an. Nach aktuellen Berichten nationaler und internationaler Überwachungsbehörden sind die Inzidenzen trotz vermehrter Aufklärungsarbeit weiter besorgniserregend hoch.

Klinik

Die klassische Syphilis verläuft in vier Stadien (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassische Syphilis, Stadien

Stadium	typische klinische Erscheinungen	Zeit seit Infektion
Lues I	Ulcus durum	Ca. 3 Wochen
Lues II	disseminierte Exantheme	Ca. 6-8 Wochen
Lues III	tuberöses Syphilitid, Gummen	mehrere Jahre
Lues IV	Tabes dorsalis, progressive Paralyse	Jahrzehnte

Bei HIV-Patienten sind besondere Verläufe möglich. Dazu gehören Reaktivierungen früherer Infektionen sowie eine deutlich kürzere Latenzperiode zwischen Stadium II und den Spätstadien inkl. der Neurosyphilis. Mitunter kommen Symptome mehrerer Stadien nebeneinander vor. Zudem werden häufiger ungewöhnliche Manifestationen mit teils ausgeprägten Hautveränderungen wie Ulzerationen und Nekrosen sowie hohem Fieber und Abgeschlagenheit beobachtet. Dieses schwere Krankheitsbild wird als Lues maligna bezeichnet (Gregory 1990).

Diagnostik

Die Screening-Untersuchung mittels TPPA oder TPHA-Test kann bei HIV-Patienten unzuverlässig sein. Falsch-negative Testergebnisse werden durch eine inadäquate Antikörperproduktion oder durch Unterdrückung der IgM-Produktion bei sehr hohen IgG-Spiegeln erklärt. Man sollte im Zweifel daher spezifische Tests wie FTA-ABS und Cardiolipin heranziehen, wenngleich auch bei diesen falsch negative Ergebnisse vorkommen. Bei erosiven und nässenden Haut- oder Schleimhautveränderungen sollte man auf jeden Fall einen mikroskopischen Erregernachweis im Dunkelfeld anstreben.

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.

Therapie

Die Therapie der Syphilis richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung.

In der Fröhysyphilis (Stadium I und II) ist derzeit Benzathinpenicillin 2,4 Mio. IE i.m. (z. B. je 1 Ampulle Pendysin® 1.2 Mio i.m. in jede Gesäßhälfte) in wöchentlichen Abständen über 3 Wochen die Therapie der Wahl.

Bei Penicillin-Unverträglichkeit werden Doxycyclin 2 x 100 mg p.o. (z. B. Doxycyclin STADA) oder Erythromycin 2 g/Tag p.o. (z. B. Erythrocin) für mindestens 2 Wochen empfohlen. Diese Alternativtherapien sind jedoch vermutlich weniger zuverlässig als die intramuskuläre Gabe von Penicillin. Im Zweifel sollten die Patienten daher wie bei einer Neurosyphilis behandelt werden.

Eine Neurosyphilis wird üblicherweise mit 3 x 10 Mio. IE oder 6 x 5 Mio. IE Penicillin G intravenös für 21 Tage behandelt. In anderen Empfehlungen wird eine zweiwöchige Therapie mit Penicillin G i.v. bevorzugt, gefolgt von einer dreiwöchigen Behandlung mit 7,2 Million I.E. Benzathin-Penicillin, aufgeteilt in drei Einzeldosen zu 2,4 Mio. I.E. i.m.

Bei Penicillin-Unverträglichkeit kann eine Neurosyphilis auch mit Ceftriaxon 2 g (Rocephin®) einmal täglich intravenös für ca. 14 Tage behandelt werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Initialdosis von 4 g Ceftriaxon (Deutsche STD-Gesellschaft 2005). Untersuchungen an kleineren Patientenkollektiven lassen den Schluss zu, dass diese Therapie einer Penicillingabe ebenbürtig ist.

Kreuzallergien (< 10 %) 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 von *Treponema pallidum* möglich (Lukhart 2004).

Zu Beginn einer Syphilisbehandlung sollte – egal in welchem Stadium – die Jarisch-Herxheimer-Reaktion beachtet werden. Dabei kommt es zur Ausschüttung von Bakterientoxinen nach Beginn einer antibiotischen Therapie. Durch freigesetzte Entzündungsmediatoren können grippeartige Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen auftreten. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion kann durch eine einmalige Gabe von 25 bis 50 mg Prednisolon (z. B. Decortin H®) vor der ersten Antibiotika-Injektion verhindert oder zumindest in ihrer Ausprägung deutlich reduziert werden.

Der Therapieerfolg der Behandlung wird durch klinische und serologische Kontrollen 3, 6 und 12 Monate nach Behandlungsende kontrolliert. Wegen der möglichen Reaktivierung der Infektion ist auch eine weitere jährliche Kontrolle der serologischen Parameter zu erwägen.

Literatur

1. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. Sex Transm Dis 2000 ; 27:53-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10654870>
2. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. J Am Acad Dermatol 1999 ; 41: 511-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=10495370>
3. CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines , 2006. MMWR 2006 ; 55, RR-11: 22-33. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>

4. Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M, Carrasco D, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43: 409-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10954653>
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Neurosyphilis; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003. ISBN 3131324120. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-101.htm>
6. Deutsche STD-Gesellschaft.: Diagnostik und Therapie der Syphilis. Elektronische Publikation in AWMF online, 2005. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-002.htm>
7. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. *J Amer Acad Derm* 1990 ; 6: 1061-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=2370332>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247355>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722441>
10. Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London, 2002. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3440
11. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis*. 2005 Oct ; 32: S4-S10. <http://amedeo.com/lit.php?id=16205291>
12. Plettenberg A, Bahlmann W, Stoehr A, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. *Dtsch Med Wschr* 1991 ; 116: 968-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=2049984>
13. Robert Koch-Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten: Syphilis in Deutschland 2005. *Epidem Bull* 2006 ; 28 : 339-43.
14. Schöfer H. Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien – ein Vergleich. *Hautarzt* 2005 ; 56: 141-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15619079>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10608777>
16. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999 ; 12: 187-209. <http://amedeo.com/lit.php?id=10194456>

Gonorrhoe (Tripper)

Die Gonorrhoe wird durch das Bakterium *Neisseria gonorrhoea* verursacht. Sie befällt typischerweise die Genitalschleimhäute und wird nahezu ausschließlich sexuell übertragen (Ausnahme Neugeborenenkonjunktivitis). Häufig besteht eine begleitende Chlamydieninfektion (s. dort), die Inkubationszeit liegt bei 2-10 Tagen.

Klinik

Bei Männern sind primäre Symptome häufiger Harndrang, Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen im Verlauf der Harnröhre als Zeichen einer Urethritis. Charakteristisch ist der "Bonjour-Tropfen", eine eitrige Sekretion aus der Harnröhre nach mehreren Stunden Miktionskarenz, die sich leicht aus der Harnröhre austreichen lässt. Unbehandelt kann eine Gonorrhoe zu einer Prostatitis führen. Symptome hierfür können Brennen am Ende der Miktion, Schmerzen im Dammbereich und eine Vergrößerung der Prostata sein. Eine weitere Komplikation ist die Epididymitis, die zu Schmerzen im Hodenbereich und Schwellung des Skrotalinhaltes führen kann.

Bei der Frau verläuft die Gonorrhoe in den meisten Fällen asymptomatisch, wenngleich auch hier Urethritiden auftreten können. Eine Beteiligung der Zervix und der Adnexe ist selten.

Extragenital manifestiert sich die Gonorrhoe gelegentlich als Pharyngitis oder Proktitis. Systemische Infektionen mit Allgemeinsymptomen, Fieber, Arthritiden und Endokarditiden sind selten (Rompalo 1987).

Diagnostik

Die Diagnose wird durch den mikroskopischen Nachweis von intrazellulär gelegenen Diplokokken im Methylenblau- oder Grampräparat gestellt. Serologische Untersuchungen, Immunfluoreszenzmikroskopie oder kulturelle Anzucht treten demgegenüber in den Hintergrund.

Therapie

Die isolierte Gonorrhoe kann mit einer Einmaldosis Ciprofloxacin 500 mg (z. B. Ciprobay®) behandelt werden, alternativ auch mit Levofloxacin 250 mg (Tavanic®). Angesichts Fluorquinolon-resistenter Bakterienstämme besteht eine mögliche alternative Therapie in der einmaligen i.m.-Gabe von 125–250 mg Ceftriaxon (Rocephin®) oder des lang bewährten Spectinomycins (Stanilo®) (CDC 2004). Letzteres, intramuskulär verabreicht, hat allerdings keine ausreichende Wirkung gegen eine oropharyngeale Gonorrhoe.

Als sicherste Behandlung erscheint derzeit die Einmalgabe von 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) oder eine 7-tägige Einnahme von Doxycyclin 200 mg täglich, mit der eine mögliche Chlamydien-Koinfektion mittherapiert wäre.

Sexualpartner sollten immer mitbehandelt werden.

Literatur

1. 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>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9071422>
3. Moodley P, Sturm AW. Ciprofloxacin-resistant gonorrhoea in South Africa. Lancet 2005 ; 366: 1159. <http://amedeo.com/lit.php?id=16198757>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3101626>
5. Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing Treatment of Antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Emerg Infect Dis 2005 ; 11: 1265-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=16102317>

Chlamydien, Lymphogranuloma venereum

Genitalinfektionen durch *Chlamydia trachomatis* sind etwa doppelt so häufig wie Gonokokkenerkrankungen. Die Serotypen D-K 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). Die berichteten Infektionsausbrüche der letzten Jahre werden von den Überwachungsstellen untersucht und Strategien zum Management erarbeitet.

Klinik

Bei Männern präsentieren sich genitale Chlamydiosen - sofern sie überhaupt symptomatisch verlaufen - zumeist als Urethritiden. Ähnlich wie bei der Gonorrhoe können eine Epididymitis, Prostatitis oder Proktitis auftreten. Eine reaktive Arthritis mit Reiter-Syndrom ist ebenfalls möglich.

Bei den 20 % der Frauen, bei denen die Infektion symptomatisch verläuft, kann sie sich 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 schmerzhafte Schwellun-

gen der regionären Lymphknoten (Bubo), die aufbrechen können. Nach der Abheilung entstehen Narben, die über eine Blockade der Lymphgefäße Abflussstörungen und Fisteln hervorrufen können.

Diagnostik

Zum Nachweis einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* sind Amplifikationsverfahren (PCR, LCR) 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 versuchen, Epithelzellen zu gewinnen und anschließend den Watteträger im trockenen Röhrchen ins Labor (in den meisten Labors inzwischen Routine-Test) schicken.

Ein Antigen-Nachweis durch ELISA oder direkten Immunfluoreszenztest ist ebenfalls möglich, doch produzieren diese Tests trotz einer Sensitivität von mehr als 75 % und einer Spezifität von 97-99 % in einer Patientengruppe mit niedriger Chlamydien-Prävalenz einen hohen Anteil 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. Eine Behandlung des Lymphogranuloma venereum erfordert eine längere Therapiedauer, Doxycyclin sollte mindestens über 3 Wochen gegeben werden.

Literatur

1. CDC: Chlamydia – CDC Fact Sheet. <http://www.cdc.gov/std/Chlamydia/STDFact-Chlamydia.htm>
2. European Guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001 ; 12: S30-3 <http://www.iusti.org/Guidelines.pdf>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15038207>
4. Krosigk A, Meyer T, Jordan S, et al. Auffällige Zunahme des Lymphogranuloma venereum unter homosexuellen Männern in Hamburg. JDDG 2004 ; 8: 676-80.
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1325036>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16110579>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14663119>
8. Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. Dermatol Clin 1998 ; 16: 747-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=9891675>
9. RKI: Infektionen durch Chlamydien - Stand des Wissens. Epid Bull 1997 ; 18: 121-2.
10. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3712696>

Ulcus molle (Weicher Schanker)

Das Ulcus molle wird durch eine Infektion mit *Hämophilus ducreyi* verursacht. Es ist in tropischen und subtropischen Gebieten endemisch. Offiziell werden 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 aber deutlich höher.

Klinik

In der Regel entstehen zwei bis sieben Tage nach der Infektion ein oder mehrere wie ausgefranst aussehende Ulzera an der Eintrittspforte, also zumeist genital oder auch perianal. Die Ulzera sind nicht induriert („Weicher“ Schanker), verursachen aber charakteristischerweise starke Schmerzen. Bei etwa der Hälfte der Patienten sind regionäre Lymphknoten geschwollen, ähnlich wie beim Lymphogranuloma venerum 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 sehr 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. Bei stark geschwollenen und vom Aufbrechen bedrohten Lymphknoten sollten diese nicht gespalten, sondern zur Entlastung punktiert werden.

Literatur

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6971469>
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de/>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764937>
4. King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. *J Infect Dis* 1996 ; 174: 427-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=8699082>
5. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect.* 2003 Feb ; 79: 68-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12576620>
6. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21: 409-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=8562752>
7. Ronald AR, Plummer FA. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. *Ann Intern Med* 1985 ; 102: 705-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=3872617>

Condylomata acuminata

Condylomata acuminata sind warzenartige Veränderungen der Haut, die durch humane Papillomviren (HPV) hervorgerufen werden, häufig durch die Subtypen 6 und 11. Sie treten meist genital oder perianal auf, können aber auch oral vorkommen. HIV-Patienten haben ein größeres Risiko, an Kondylomen zu erkranken. Außer sexuell ist eine Übertragung auch durch Schmierinfektion, durch gemeinsames Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich. Wichtigster Risikofaktor ist allerdings die Zahl der Sexualpartner (Karlsson 1995).

Klinik

Die zumeist asymptomatischen Kondylome beeinträchtigen mitunter das Sexualleben der Betroffenen und können zu psychischen Problemen führen. Selten sind Jucken, Brennen oder Blutungen, letztere meist aufgrund mechanischer Kräfte. Eine maligne Entartung, bei der meist die high-risk HPV-Subtypen involviert sind, ist die wichtigste Komplikation. Im Gegensatz zum ebenfalls meist HPV-assoziierten Zervixkarzinom entwickeln sich genitale Karzinome und Analkarzinome jedoch relativ selten auf dem Boden vorbestehender Kondylome.

Diagnostik

Die Diagnose kann meist klinisch gestellt werden, eine Histologie ist bei Therapie-resistenz oder Frührezidiven zu empfehlen. 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 ansonsten noch keine Routinediagnostik (Ledger 2000).

Therapie

Condylomata werden chirurgisch (Kürettage, Kryotherapie, Elektrochirurgie, Laserbehandlung) oder kaustisch (Trichloressigsäure oder Podophyllotoxin) behandelt. In der Praxis hat sich gezeigt, dass anschließend eine adjuvante Immuntherapie mit Imiquimod (Aldara® Creme) oder Interferon beta (Fiblaferon® Gel) die sonst hohe Rezidivrate reduziert. Imiquimod ist auch für die alleinige Therapie von außen liegenden Kondylomen zugelassen. Ohne die chirurgische Intervention beträgt die Behandlungsdauer jedoch mehrere Wochen.

Literatur

1. Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997).
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15254442>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7624813>
4. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005; 18:19-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=15842609>
5. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection *Am J Med* 1997; 102: 3-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9217656>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10764463>
7. Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Hamnröhre; 2000. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm>
8. Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 153. <http://amedeo.com/lit.php?id=10961187>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10961190>

27. HIV und Herzerkrankungen

Peter Krings, Till Neumann

ART macht älter, ist jedoch nicht nebenwirkungsfrei. Mit steigendem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (Neumann 2002a, Dakin 2006) gewinnen Diagnostik und Therapie HIV-assoziiierter Herzerkrankungen an Bedeutung.

Koronare Herzerkrankung (KHK)

In der bislang größten prospektive Studie an 23.000 HIV-Patienten ist das Herzinfarkttrisiko unter ART um jährlich 26 % angestiegen (Friis-Moller 2003, Law 2006). Die absolute Zahl war im Mittel mit 3,5 pro 1.000 Patientenjahre jedoch gering. Auch eine subklinische Atherosklerose – nachweisbar als Zunahme der Intima-Media-Dicke an der A. carotis communis – ist bei HIV-Patienten insbesondere unter Therapie mit PIs gezeigt worden (Johnsen 2006, Mangili 2006). Unabhängige Risikofaktoren sind neben ART auch bei HIV-Patienten Alter, männliches Geschlecht, KHK in der Vorgeschichte und insbesondere das Rauchen.

Es wurde jedoch in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass der Nutzen einer ART das Atherosklerose-Risiko überwiegt, so dass es keinen Grund gibt, wegen eines erhöhten Risikoprofils mit ART zu warten (Kwong 2006). Aber: Bei steigendem Lebensalter und ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil sollten Prävention und Diagnostik der KHK bei HIV-Patienten zur Routine werden (Umeh 2005). Die Prävention zielt auf die Reduktion bekannter Risikofaktoren (Law 2006). Hypercholesterinämien und Hypertriglyzeridämien (Stocker 1998, Sullivan 1997) treten insbesondere unter PIs auf. Auch die Induktion einer endothelialen Dysfunktion und Insulinresistenz wurde unter PIs beschrieben (Behrens 1999, Shankar 2006). Unabhängig von ART haben HIV-Patienten ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil (Neumann 2003+2004). Vor allem der Anteil der Raucher ist gegenüber der Normalbevölkerung doppelt bis annähernd dreifach erhöht. Die Prävention der KHK orientiert sich an den Empfehlungen für nicht HIV-infizierte Patienten (Gohlke 2004 bzw. www.dgk.org/leitlinien; Tabelle 1).

Tabelle 1. Prävention der koronaren Herzerkrankung

- | | |
|----|--|
| 1) | Vollständiger Nikotinverzicht |
| 2) | Einstellung der Lipidwerte |
| | a. LDL-Cholesterin: |
| | - niedriges Risiko (0-1 Risikofaktoren): < 160 mg/dl |
| | - mittleres Risiko (2 oder mehr Risikofaktoren): < 130 mg/dl |
| | - hohes Risiko (u.a. KHK oder Diabetes mellitus): < 100 mg/dl |
| | b. HDL-Cholesterin: > 35 mg/dl (bei erhöhtem Risiko > 40 mg/dl) |
| | c. Triglyceride: < 200 mg/dl (bei erhöhtem Risiko < 150 mg/dl) |
| 3) | Optimierung des Blutzuckers (HbA1c < 6,5 %) |
| 4) | mäßige Alkoholaufnahme (ca. 15 g/d) |
| 5) | regelmäßige körperliche Betätigung (1-2 h pro Woche) |
| 6) | Gewichtsreduktion (Ziel-BMI: 21-25 kg/m ²) |
| 7) | Blutdruckoptimierung (systolisch: < 130 mm Hg, diastolisch < 85 mm Hg) |

Therapieoptionen der ART-induzierten Hyperlipidämie sind zunächst diätetische Maßnahmen, aber auch Lipidsenker wie Statine oder Fibrate (Dube 2003). Zu beachten ist, dass bei Kombinationen von Statinen und Fibraten ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyolysen bis hin zum akuten Nierenversagen besteht. Vor allem bei den Statinen sind Interaktionen zu beachten. Durch den gemeinsamen Abbauweg am Isoenzym 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom-P450-Systems, bzw. durch eine direkte Hemmung des Isoenzyms (z. B. unter Ritonavir) können die Plasmaspiegel der Statine erhöht sein (Dube 2000). Wegen des alternativen Abbauesollten Pravastatin und Fluvastatin gegenüber Atorvastatin und Simvastatin bevorzugt werden, siehe dazu auch *Lipodystrophie*, Seite 305.

Bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sollte mindestens einmal pro Jahr ein Ruhe-EKG gemacht werden. Bei ausgeprägtem Risikoprofil sind die Untersuchungsintervalle kürzer zu terminieren. Die KHK manifestiert sich klinisch in der Regel erst bei kritischen Gefäßstenosen von über 75 %. Bei symptomatischen Patienten ist eine ausführliche kardiologische Abklärung inklusive Ergometrie (Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, evtl. Belastungs-Myokardszintigrafie und Koronarangiografie) indiziert.

Bei manifester KHK sind Thrombozytenaggregationshemmer (ASS 100 mg/d, bei Intoleranz Clopidogrel 75 mg/d), β -Blocker, ggf. ACE-Hemmer und Lipidsenker indiziert (Dietz 2003 bzw. www.dgk.org/leitlinien). Zur symptomatischen Behandlung kann die Therapie durch einen Kalziumantagonisten und/oder ein Nitrat (z. B. Akuttherapie: Glycoltrinitrat (bei Bedarf); Langzeittherapie: Isosorbiddinitrat (ISDN) oder Isosorbid-5-Mononitrat als Retardpräparat) bzw. NO-Donator (z. B. Molsidomin 8 mg/d als Retardpräparat) ergänzt werden.

Die Indikation zur interventionellen Gefäßversorgung (Koronarangiografie inklusive PTCA und Stentimplantation) sollte nach den geltenden Leitlinien gestellt werden. Zu den Indikationen zählen 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. Berichte über erfolgreiche Interventionen am Herzen bei HIV-infizierten Patienten, einschließlich Herzkatheterinterventionen (Glazier 2006, Saporito 2005) sowie guten Ergebnissen operativer kardiovaskulärer Revaskularisation (Filsoufi 2006) sind ermutigend.

Chronische Herzinsuffizienz

Als Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz ist bei HIV-Patienten insbesondere die dilatative Kardiomyopathie (DCM) von Interesse, die mit einer Erweiterung und Kontraktionsstörung der Herzkammern einhergeht (Dakin 2006). Als Ursache wird unter anderem eine chronische Myokarditis diskutiert. Viele opportunistische und nicht-opportunistische Erreger wurden bisher im Myokardgewebe als Auslöser einer chronischen Myokarditis nachgewiesen (Patel 1996, Wu 1992), auch HIV selbst. Angenommen wird eine myokardiale Schädigung 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*

diphtheriae, 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-infizierten 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 jedoch auch ein Zusammenhang zwischen NRTIs und kardialer Dysfunktion aufgrund mitochondrialer Toxizität (Frerichs 2002, McKee 2004, Lewis 2006) und erhöhter Empfindlichkeit für eine AZT-induzierte Kardiomyopathie durch Expression von Fas-Ligand im Myokard diskutiert (Purevjav 2007).

Die Häufigkeit symptomatischer Kardiomyopathien liegt bei 1-5 %. Kardiomyopathien werden oft leider nicht erkannt. In einer prospektiven Studie an 416 ART-naiven Patienten ohne bekannte Herzerkrankung konnte echokardiografisch in 17,7 % eine kardiale Dysfunktion nachgewiesen werden (Twagirumukiza 2007). In einer weiteren Untersuchung bestanden trotz myokardialer Schädigung nur bei 30 % der betroffenen HIV-Patienten klinische Zeichen einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz (Roy 1999).

Eine Kardiomyopathie schließt neben der Dysfunktion der linken Herzhöhlen oft auch eine Dilatation und verminderte Kontraktion der rechten Herzhöhlen mit ein. Trotz dieses Zusammenhanges wurde in einer dänischen Studie an 90 HIV-Patienten keine erhöhte Rate einer rechtsventrikulären Funktionsstörung nachgewiesen (Kjaer 2006). Bei bestehender rechtsventrikulärer Funktionsstörung kann eine ART zur vollständigen Rückbildung führen (Rangasetty 2006).

Die chronische Herzinsuffizienz wird klinisch diagnostiziert. Neben körperlicher Leistungsminderung sind Dyspnoe und Ödeme führend. Darüber hinaus können Nykturie, nächtlicher Husten (Asthma cardiale), eine periphere Zyanose sowie eine Gewichtszunahme auftreten. EKG, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und eine transthorakale echokardiografische Untersuchung führen weiter.

Als Serumparameter zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung hat sich das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP bzw. NT-proBNP) bewährt. Die körperliche Belastbarkeit wird mittels 6-Minuten Gehstest, Belastungs-EKG oder Spiroergometrie gemessen. Bildgebende Diagnostik mittels MRT oder CT kann in unklaren Fällen weiterhelfen (Breuckmann 2007). Bleibt die Ursache dennoch weiter unklar, kann eine Myokardbiopsie erforderlich werden. 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 (Hoppe 2005 bzw. www.dgk.org/leitlinien). 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. 12,5-25 mg/d, unter Kontrolle der Kaliumkonzentration).

Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz oder COPD sollten berücksichtigt werden. Bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen sollte die Indikation für einen implantierbaren Defibrillator geprüft werden. Eine kausale Therapie (z. B. Revaskularisation, Operation eines Vitiums, intensiviert Antibiotikatherapie bei Myokarditis) sollte stets Vorrang haben und in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Bei einer Ejektionsfraktion < 35 % kommt für einige Patienten eine Therapie mit einem automatischen implantierbarem Cardioverter/Defibrillator bzw. eine kardiale Resynchronisationstherapie in Frage. Diese Therapie ist aufwendig und kostspielig und sollte nach den Leitlinien der DGK und ESC in Zusammenarbeit mit einem spezialisiertem Zentrum erfolgen (Jung 2006, Vardas 2007).

Die chronische Herzinsuffizienz hat eine schlechte Prognose (jährliche Letalitätsrate > 30 % bei NYHA III-IV). Während in Einzelfällen eine vollständige Erholung nach schwerer HIV-assoziiertes dilatativer Kardiomyopathie beobachtet wurde (Fingerhood 2001, Tayal 2001), zeigen andere Daten eine deutlich schlechtere Prognose 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. Frühe Diagnose und konventionelle Therapie erscheinen derzeit als am ehesten geeignet, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Perikarderguss

Vor Einführung der ART zählte der Perikarderguss mit einer Inzidenz von bis zu 11 % pro Jahr zu den häufigsten kardialen Manifestationen der HIV-Infektion (Heidenreich 1995). Auch wenn der Großteil der HIV-assoziierten perikardialen Manifestationen asymptomatisch verläuft, reicht das Spektrum über die akute und chronische Perikarditis bis hin zur Pericarditis constrictiva und zur akut verlaufenden Perikardtampnade (Silva-Cardoso 1999). Als Ursache kommen HIV selbst, opportunistische Erreger, das Immunrekonstitutionssyndrom sowie Neoplasien in Betracht. Die mit Abstand häufigste Ursache eines großen Perikarderguss in afrikanischen HIV-Kohorten ist die tuberkulöse Perikarditis (Reuter 2005). Bei HIV-Patienten ist jedoch die Sensitivität des histopathologischen Nachweises insbesondere von *Mycobacterium tuberculosis* reduziert (Reuter 2006).

Neoplastische Veränderungen des Perikards und des Epikards treten bei Kaposi-Sarkomen und Lymphomen auf (Stotka 1989). Bei echokardiographischem Verdacht auf Perikarderguss sollten HIV-unabhängige Differentialdiagnosen (Urämie, Trauma, Radiatio oder Medikamente), aber auch parakardiale Fettanreicherungen im Rahmen des Lipodystrophie-Syndroms ausgeschlossen werden (Neumann 2002c). Für Diagnostik und Verlaufskontrolle perikardialer Erkrankungen ist die

Echokardiografie geeignet, bei Verdacht auf Neoplasien ist eine Computertomografie und/oder Kernspintomografie indiziert.

Therapieoptionen sind die Therapie der auslösenden Ursache, nicht steroidale Antirheumatika und Colchicin. Symptomatische Patienten müssen punktiert und ggf. mit einer Perikarddrainage oder Perikardektomie versorgt werden (Dosios 2004). Differentialtherapie nachzulesen in der Leitlinie der ESC (Maisch 2004).

Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind nicht selten medikamentös bedingt. Einige HIV-Medikamente wie z. B. Efavirenz (Castillo 2002) oder PIs (Ly 2007) sowie Kombinationstherapien mit Methadon stehen im Verdacht, eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit mit dem Auftreten von „Torsade de pointes“-Tachykardien zu bewirken. Dies gilt auch für Begleittherapien mit Makroliden und Chinolonen sowie für die Hypokaliämie unter intravenösem Pentamidin. 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.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm>. Bei Herzrhythmusstörungen sollten mehrmals täglich Blutzucker und Elektrolyte bestimmt und Elektrolytverschiebungen ausgeglichen werden. Bei Torsaden sollte akut Magnesiumsulfat (2 g i.v.) gegeben werden.

Herzrhythmusstörungen können darüber hinaus im Rahmen einer myokardialen Infektion vorkommen. Insbesondere bei vergrößerten Herzhöhlen, wie sie bei chronischer Herzinsuffizienz und Myokarditis auftreten, sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod möglich (Lanjewar 2006).

Zusätzlich ist bei HIV Patienten eine autonome Dysfunktion mit verringerter Herzfrequenzvariabilität nachweisbar (Lebach 2007).

Herzklappenerkrankungen

Infektiöse Herzklappenerkrankungen bei HIV-Patienten treten meist in Form bakterieller oder mykotischer Endokarditiden auf. Häufigster Erreger ist *Staphylococcus aureus*, der 75 % aller bakteriellen Endokarditiden verursacht. Weitere häufige Keime sind *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 Risiko für eine Endokarditis 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. Zu den Symptomen der infektiösen Endokarditis zählen Fieber (90 %), Schwäche, Schweißneigung, Appetitlosigkeit, neue Herzgeräusche sowie Petechien (30 %). Bei klinischem Verdacht sollten wiederholt Blutkulturen angelegt werden. Trotz zum Teil atypischer echokardiographischer Befunde bei reduzierter Immunantwort ist die transösophageale Echokardiografie auch bei HIV-Patienten 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. <http://www.dgk.org/leitlinien>.

Weitere kardiale Komplikationen

Neoplasien des Herzens sind bei HIV-infizierten Patienten selten und treten vorwiegend in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf (Khan 2004, Iwahashi 2005). Kardial lokalisierte Kaposi-Sarkome können allerdings unabhängig vom Erkrankungsstadium nachgewiesen werden (Häufigkeit < 1 %).

Neben Neoplasien sind Vaskulitiden und Perivaskulitiden bei HIV-infizierten Patienten beschrieben worden. Vor allem die Gefäße des Lungenstromkreises können von der HIV-assoziierten Vaskulopathie betroffen sein. Folge ist die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit Ausbildung einer Rechtsherzbelastung, siehe dazu *HIV-assoziiertes pulmonales Hypertonus*, Seite 633.

Tabelle 2. Kardiale Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten

Perikardiale Erkrankungen

- Perikarderguss/ -tamponade
- Perikarditis (viral, bakteriell, mykotisch)
- Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome)

Myokardiale Erkrankungen

- HIV-assoziierte dilatative Kardiomyopathie
- Myokarditis (akut oder chronisch)
- nicht entzündliche myokardiale Nekrose
- Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome)
- Medikamentennebenwirkungen (insbesondere NRTIs)

Endokardiale Erkrankungen

- Infektiöse Endokarditis (bakteriell, mykotisch)
- Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis

Vaskuläre Erkrankungen

- Arteriosklerose
- Vaskulitis, Perivaskulitis
- Pulmonale Hypertension (Cor pulmonale)

Literatur

1. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2946-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=9860802>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416516>
3. Brueckmann 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.

4. Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and Torsade de Pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother* 2002; 26:1006-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12022902>
5. Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, et al. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 1995; 16: 15-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=7671917>
6. Dakin CL, O'Connor CA, Patsdaughter CA. HAART to heart: HIV-related cardiomyopathy and other cardiovascular complications. *AACN Clin Issues* 2006; 17:18-29 <http://amedeo.com/lit.php?id=16462405>
7. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary artery disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9259669>
8. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12905980>
9. Dosios TJ, Theakos NP, Angouras DC et al. AIDS-related cardiac tamponade: is surgical drainage justified? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1084-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15337059>
10. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult AIDS clinical trial group cardiovascular disease focus group. *Clin Inf Dis* 2000; 31: 1216-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073755>
11. 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 Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942391>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10760308>
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15371627>
14. Filsoofi F, Saizberg 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. Epub 2006 Jul 11.
15. Fingerhood M. Full recovery from severe dilated cardiomyopathy in an HIV-infected patient. *AIDS Read* 2001; 11: 333-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11449927>
16. Frerichs FC, Dingemans KP, Brinkman K. Cardiomyopathy with mitochondrial damage associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *N Engl J Med* 2002; 347: 1895-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12466522>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14627784>
18. Glazier JJ, Spears JR, Murphy MC. Interventional approach to recurrent myocardial infarction in HIV-1 infection. *J Interv Cardiol* 2006; 19:93-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16483347>
19. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 2004; 93 Suppl 2:143-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15021996>
20. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS incidence and survival. *Circulation* 1995; 92: 3229-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=7586308>
21. Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 2001; 90: 218-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=11315582>
22. Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, et al. Cardiac tumor as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Circ J* 2005; 69: 243-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15671621>
23. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, et al. Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4916-24. Epub 2006 Sep 26.
24. Jung W, Andresen D, Block M, et al. [Guidelines for the implantation of defibrillators.] *Clin Res Cardiol* 2006;95:696-708.
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15856629>
26. Kwong GP, Ghani AC, Rode RA, et al. Comparison of the risks of atherosclerotic events versus death from other causes associated with antiretroviral use. *AIDS* 2006;20:1941-50.
27. Kjaer A, Lebech 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=16703194>
28. Kovanen PT, Manttari M, Palosuo T, et al. Predictions of myocardial infarction in dislipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E, and F, but not M. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1434-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9665352>
29. Lanjewar DN, Agale SV, Chitale AR, Josh SR. Sudden death due to cardiac toxoplasmosis. *J Assoc Physicians India* 2006;54:244-5 <http://amedeo.com/lit.php?id=16800354>
30. 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=16630034>
31. 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.
32. Letts DP, Lopez-Candales A. Atypical echocardiographic findings of endocarditis in an immunocompromised patient. *Echocardiography* 2004; 21: 715-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15546372>
33. Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supportino the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS* 2006;20:675-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=16514297>
34. Ly T, Ruiz ME. Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:
35. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
36. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* 2006;43:1482-9. Epub 2006 Oct 31.
37. McKee EE, Bentley AT, Hatch M. Phosphorylation of thymidine and AZT in heart mitochondria: elucidation of a novel mechanism of AZT cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4: 155-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=15371631>
38. Neumann T, Ross B, Hengge UR, et al. Kardiale Manifestationen der HIV-Infektion. *Med Klin* 2002a; 97: 659-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=12434274>
39. Neumann T, Miller M, Esser S, et al. Arteriosklerose bei HIV positiven Patienten. *Z Kardiol* 2002b; 91: 879-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=12442190>
40. Neumann T, Canbay A, Barkhausen M, et al. Paracardial lipodystrophy versus pericardial effusion in HIV positive patients. *Heart* 2002c; 87: e4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11997434>
41. Neumann T, Woliod 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12911871>

632 Spezielle Probleme

42. 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* 2004; 9: 55-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090290>
43. 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* 2004; 9: 267-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=15257881>
44. Nosanchuk JD. Fungal myocarditis. *Front Biosci* 2002; 7: d1423-38. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045009>
45. Patel RC, Frishman WH. Cardiac involvement in HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1493-512. <http://amedeo.com/lit.php?id=8941233>
46. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993; 144: 225-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=8356344>
47. Peter AA, Seecheran S. Images in cardiology: Multiple ventricular thrombus in HIV cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 1248 <http://amedeo.com/lit.php?id=16103578>
48. Purejav E, Nelson DP, Varela JJ, et al. Myocardial Fas Ligand Expression Increases Susceptibility to AZT-Induced Cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:255-63. Epub 2007 Oct 18.
49. Rangasetty UC, Rahman AM, Hussain N. Reversible right ventricular dysfunction in patients with HIV infection. *South Med J* 2006;99:274-8 <http://amedeo.com/lit.php?id=16553101>
50. Reuter H, Burgess LJ, Schneider J, et al. The role of histopathology in establishing the diagnosis of tuberculous pericardial effusions in the presence of HIV. *Histopathology* 2006; 48:295-302 <http://amedeo.com/lit.php?id=16430476>
51. Reuter H, Burgess LJ, Carstens ME, Doubell AF. Characterization of the immunological features of tuberculous pericardial effusions in HIV positive and HIV negative patients in contrast with non-tuberculous effusions. *Tuberculosis* 2006;86:125-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=16360340>
52. Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. *Epidemiol Infect* 2005;133:393-9.
53. Roy VP, Prabhakar S, Pulvirenti J, Mathew J. Frequency and factors associated with cardiomyopathy in patients with human immunodeficiency virus infection in an inner-city hospital. *J Natl Med Assoc* 1999; 91: 502-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10517069>
54. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15857340>
55. Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1999; 115: 418-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10027441>
56. Shankar SS, Considine RV, Gorski JC, Steinberg HO. Insulin sensitivity is preserved despite disrupted endothelial function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:
57. Stocker DN, Meier PJ, Stoller R, Fattinger KE. „Buffalo hump“ in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352: 320-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=9690434>
58. Stotka JL, Good CB, Downer WR, et al. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1989; 95: 1359-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=2721281>
59. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997; 11: 938-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9189227>
60. Tayal SC, Ghosh SK, Reich D. Asymptomatic HIV patient with cardiomyopathy and nephropathy: case report and literature review. *J Infect* 2001; 42: 288-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11545577>
61. Twagirimukiza 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.
62. Umeh OC, Carrier JS. Lipids, metabolic syndrome, and risk factors for future cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005; 2:132-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16091260>
63. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.
64. Wu TC, Pizzomo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1329847>

28. HIV-assoziiertes pulmonales Hypertonus

Georg Friese und Ardeschir Ghofrani

Die pulmonale Hypertonie ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der HIV-Infektion ist gut dokumentiert (Mette 1992, Simonneau 2004), der Pathomechanismus jedoch noch unklar. Da die Prognose der HIV-Infektion quoad vitam durch ART deutlich günstiger ist, ist die pulmonale Hypertonie für einzelne Patienten häufig lebenslimitierend (Nunes 2002).

Ätiologie, Pathogenese, Klassifikation

Der pulmonalen Hypertonie können eine glattmuskuläre Kontraktion (Vasokonstriktion), eine Abnahme der Gefäßelastizität durch strukturellen Wandumbau (Remodelling), eine Verlegung des Gefäßquerschnittes (Obliteration) sowie ein Gefäßverlust (Rarifikation) zu Grunde liegen. Bei allen Formen entwickeln sich neben funktionellen Veränderungen (reversible Vasokonstriktion) strukturelle Umbauprozesse (vaskuläres Remodelling), oft in Verbindung mit intravasaler Thrombosierung. Die Nachlastserhöhung des rechten Ventrikels hat eine Hypertrophie und/oder Dilatation zur Folge.

Gemäß der Klassifikation des *World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension* 1998 in Evian (Modifikation von Venedig 2003) wird die chronische pulmonale Hypertonie in verschiedene Gruppen unterteilt:

1. Primäre Pulmonale Hypertonie (sporadisch oder familiär)
2. in Verbindung mit Bindegewebskrankheiten, Rechts-Links-Shuntvitien, Portopulmonaler Hypertonie, **HIV-Infektion**, Medikamenten/Drogen, Persistierende PAH beim Neugeborenen

Klinisch lassen sich drei Schweregrade der PAH unterscheiden:

Bei der **latenten** pulmonalen Hypertonie liegt der pulmonal-arterielle Mitteldruck (PAP) in Ruhe im Normbereich unter 21 mm Hg, erreicht aber unter Belastung Werte über 30 mm Hg. Klinisch imponiert Dyspnoe bei stärkerer Belastung.

Bei der **manifesten** pulmonalen Hypertonie beträgt der mittlere PAP bereits in Ruhe mehr als 25 mm Hg. Diese Patienten haben Dyspnoe bei leichter Belastung.

Bei der **schweren** pulmonalen Hypertonie ist das Herzminutenvolumen schon in Ruhe aufgrund der Nachlastserhöhung des rechten Herzens deutlich reduziert. Es steigt unter Belastung kaum an, die Patienten sind minimal belastbar.

Diagnostik

Einschwemmkatheter: Goldstandard in der Diagnostik der PAH ist der Rechtsherzkatheter, mit dem die wesentlichen Parameter der pulmonalen Hämodynamik erfasst werden. Als Kernparameter gilt der Lungengefäßwiderstand, der bereits bei normalen PAP erheblich von der Norm abweichen kann. Liegt eine manifeste pulmonale Hypertonie vor, sollte während der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine Reversibilitätsprüfung der Gefäßobstruktion mit Sauerstoffinsufflation sowie Vasodilatoren gemacht werden, um so genannte „Responder“ zu identifizieren. Dies

sind Patienten, deren PAP z.B. unter Stickstoffmonoxid-Inhalation um mehr als 30 % sinkt und deren Herzminutenvolumen sich gleichzeitig fast normalisiert.

EKG-Veränderungen: treten auf, wenn sich die Muskelmasse des rechten Ventrikels etwa verdoppelt hat. Typisch sind: eine Rechtsdrehung der Herzachse (Rechtstyp bzw. überdrehter Rechtstyp, QRS-Achse $> +110^\circ$), ein RS-ratio in V6 von < 1 , ein SIQIII-Typ, ein SI/SII/SIII-Typ und ein P-pulmonale (nicht obligat).

Thoraxröntgenbild: Der Verdacht auf eine PAH erhärtet sich bei Aufweitung der rechten deszendierenden Pulmonalarterie über einen Durchmesser von 20 mm, einem Kalibersprung von zentralen Lappen- zu stark verengten Segmentarterien und der Rarifizierung der vaskulären Lungenperipherie. Ebenfalls verdächtig sind ein verbreiteter transversaler Herzdurchmesser sowie die Verlängerung der retrosternalen Kontaktfläche der Herzsilhouette im Seitenbild.

Echokardiografie: Hiermit kann eine rechtsventrikuläre Dilatation erkannt und der systolische PAP abgeschätzt werden. Typisch sind rechtsventrikuläre Myokardhypertrophie, paradoxe Septumbewegungen, abnorme systolische Zeitintervalle und Pulmonalklappenbewegungsmuster sowie ein verändertes Strömungsprofil im Ausflußtrakt des rechten Ventrikels.

Ventilations-Perfusionsszintigrafie, Pulmonalisangiografie und CT: Sie dienen der Diagnosesicherung und evtl. der OP-Vorbereitung bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, einer wichtigen Differentialdiagnose bei i.v. drogenabhängigen HIV-Patienten mit rezidivierenden Thromboembolien.

Therapie

Unspezifische Therapie

Eine Reihe sogenannter Basistherapien ist auf empirischer Basis etabliert:

Eine Volumenretention kann zu einer exzessiven Anhebung der rechtsventrikulären Vorlast führen (mit Leberstauung, Ödem- und Aszitesbildung). Sie ist nicht nur auf die chronische Rechtsherzbelastung, sondern auch auf eine Stimulation des Renin-Angiotensinsystems mit erhöhtem Aldosteronspiegel zurückzuführen. Somit hat sich eine Kombination eines Schleifendiuretikums wie Furosemid (z.B. Lasix® 20-80 mg/Tag) mit Aldosteronantagonisten (z.B. Aldactone® 50-200 mg/Tag) bewährt. Der kritische Schwellenwert der rechtsventrikulären Vorlast (6-10 mm Hg) sollte bei der Entwässerung nicht unterschritten werden.

Die Digitalisierung ist umstritten. Nach einer randomisierten Doppelblind-Studie verspricht sie beim chronischen Cor pulmonale nur dann Erfolg, wenn gleichzeitig die linksventrikuläre Funktion eingeschränkt ist. Berechtigt ist eine Digitalisierung (z.B. mit Novodigal®) bei tachykarden atrialen Rhythmusstörungen. Es ist zu beachten, dass Digitalis gerade im Zusammenhang mit einer arteriellen Hypoxämie eine gesteigerte arrhythmogene Potenz besitzt.

Die Antikoagulation mit Marcumar® (Ziel-INR 2,5) bzw. Heparin gilt dagegen als gesichertes Therapieprinzip bei der schweren chronischen PAH. Es wird so das Risiko einer Thrombosierung durch den veränderten Blutfluß in den verengten und deformierten Lungengefäßen reduziert. Zudem sinkt das Thromboserisiko, das durch peripher-venöse Stauung, Dilatation des rechten Ventrikels und durch die

begrenzte körperliche Aktivität besteht. Schließlich werden zirkulierende Thrombin- und Fibrinogenspaltprodukte reduziert, die als Wachstumsfaktoren am vaskulären „Remodeling“ beteiligt sein könnten.

Die ART gehört beim HIV-assoziierten pulmonalen Hypertonus zur Basistherapie. Die PAH ist unabhängig von CD4-Zellzahl und Viruslast eine eindeutige Behandlungsindikation. Es gibt Hinweise, dass sich die Prognose allein durch eine ART (Zuber 2004), aber auch durch die Kombination aus ART und dem Prostacyclin Epoprostenol dramatisch verbessert (Nunes 2002). Außerdem gilt es, den Immunstatus prophylaktisch zu stabilisieren, um systemische Infektionen und vor allem Pneumonien zu verhindern.

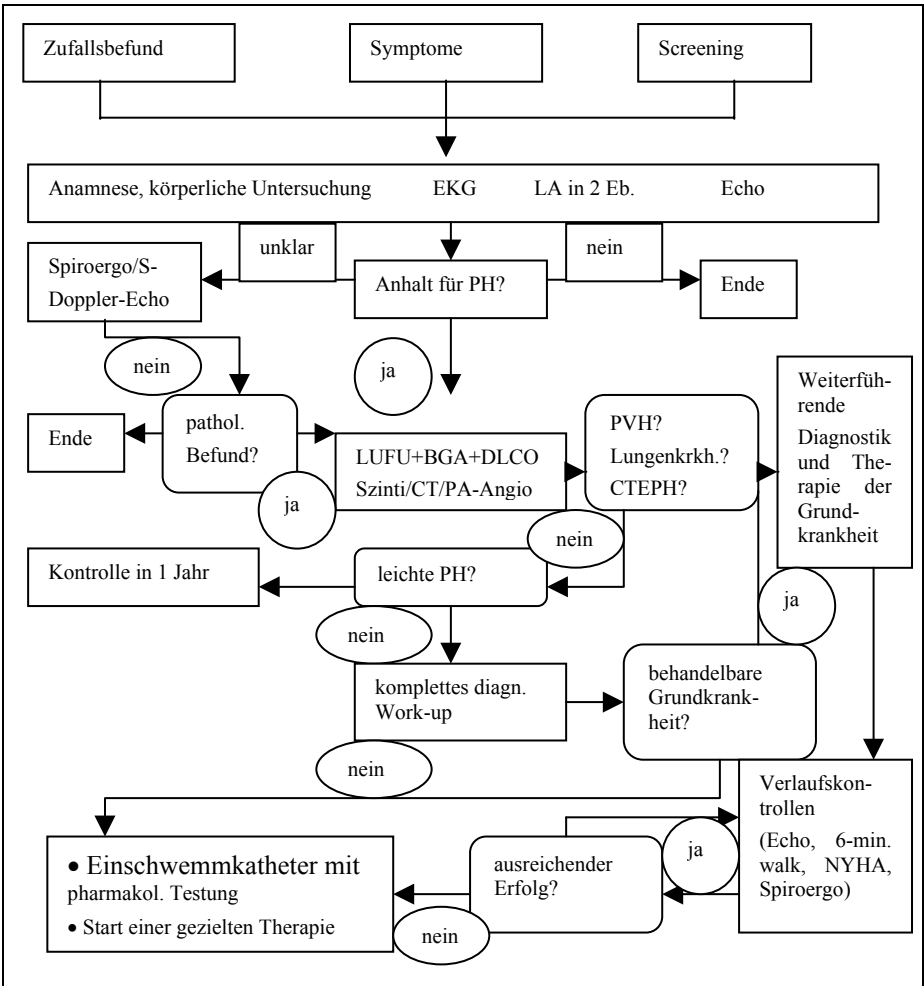


Abb. 1. Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus: Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (modifiziert nach der Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie).

Spezifische medikamentöse Therapie

Die spezifische Therapie zielt auf die Senkung des PAP und damit die Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast. Derzeit werden folgende Substanzen angewendet bzw. klinisch erprobt: Kalziumantagonisten, Prostanoid (intravenös, inhalativ, oral, subkutan), Endothelinrezeptorantagonisten (nicht-selektiv, selektiv) und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Vermutet wird, dass zusätzlich zu dem akut muskelrelaxierenden Effekt einige Vasodilatoren auch verzögert einsetzende antiproliferative Effekte haben.

Kalziumantagonisten: etwa 5-10 % Responder. Meist eingesetzt werden Nifedipin (z.B. Adalat[®]) und Diltiazem (z.B. Dilzem[®]). Die Response sollte während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung pharmakologisch getestet werden. Wesentliche Nachteile sind mögliche Effekte auf die systemische Zirkulation (Hypotension) und ein Abfall des Herzzeitvolumens. Auch kann durch die unselektive Vasodilatation in der Lungenstrombahn der Gasaustausch reduziert werden (Zunahme von Ventilations-Perfusionsverteilungsstörungen). Zur chronischen Therapie werden tägliche Nifedipin-Dosen bis zu 250 mg und von Diltiazem bis zu 720 mg (jeweils über Tage und Wochen einschleichend) angewandt.

Prostazyklin intravenös: Bei PAH ist die endotheliale Prostazyklinsynthese im Lungengewebe deutlich vermindert (Christman 1992, Tudor 1999). Die Substitution durch synthetisches Prostazyklin liegt daher nahe. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Iloprost (z.B. Ilomedin[®]) kontinuierlich entweder über einen Dauerkatheter oder einen implantierten Port infundiert. Iloprost wird nach Verträglichkeit einschleichend dosiert, in der Regel zwischen 0,5 und 2,0 ng/kgKG/min. Die intravenöse Prostazyklingabe ist eine etablierte Langzeitbehandlung der schweren PAH (Barst 1996, Sitbon 2002). Nachteile sind die systemischen Nebenwirkungen (z.B. arterielle Hypotension, Orthostase, Hyperämie der Haut, Durchfall, Kiefer- und Kopfschmerzen), die Gefahr einer akuten Rechtsherzdekompensation im Falle von Funktionsstörungen des Applikationssystems sowie das Risiko einer Katheterinfektion und Tachyphylaxie (bei Langzeitanwendung). Bei HIV-assoziiertem PAH beschränken sich die Daten bislang auf kleinere, nicht-kontrollierte Studien, die jedoch eine Prognoseverbesserung vermuten lassen (Aguilar 2000, Cea-Calvo 2003).

Inhalative aerosolierte Prostanoid: Diese Therapie (z.B. Ventavis[®]) vermeidet viele Nachteile der Infusionstherapie: Durch die alveoläre Deposition wird intrapulmonal eine selektive Wirkung erzielt. Wiederholte Inhalationen des langwirksamen Prostazyklinanalogons Iloprost waren in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie an HIV-negativen Patienten effektiv und sicher (Olschewski 2002). In der Iloprost-Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse. Die Wirksamkeit konnte auch bei HIV-assoziiertem PAH gezeigt werden (Ghofrani 2004). Nachteile sind die aufwendige Aerosoltechnologie, die relativ kurze Wirkdauer der einzelnen Gabe (60-90 min) und die daraus resultierende Notwendigkeit häufiger Inhalationen sowie die therapeutische Pause während der Nacht. Die Gesamttagesdosen betragen 25-75 µg Iloprost, verteilt auf 6-9 Inhalationen. Mit Treprostinil befindet sich derzeit ein inhalatives Prostanoid in Zulassungsstudien, das kürzere Inhalationsphasen hat und weniger Inhalationen pro Tag erfordert.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten: In einer Phase III-Studie bei PPH-Patienten verbesserte der oral applizierbare Endothelin-Antagonist Bosentan (Tracleer[®]) sowohl Belastbarkeit als auch das komplikationsfreie Überleben (Rubin 2002). Die Dosen variieren zwischen zweimal 62,5 und zweimal 125 mg/Tag einschleichend. Wesentliche Nebenwirkung sind zum Teil kritische Leberwerterhöhungen. Bei chronischer Hepatitis ist daher Zurückhaltung geboten. Aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselwegs über das Cytochrom P450 CYP3A4 sollten außerdem Interaktionen mit ART beachtet werden. Vor allem bei PIs empfiehlt es sich, die Plasmaspiegel zu messen. Bosentan ist zur Therapie der PAH in Europa unter strengen Auflagen zugelassen. Die Leberwerte müssen engmaschig kontrolliert werden. Positive Erfahrungen mit der HIV-assoziierten PAH wurden in einer unkontrollierten Studie aus Frankreich gemacht (Sitbon 2004).

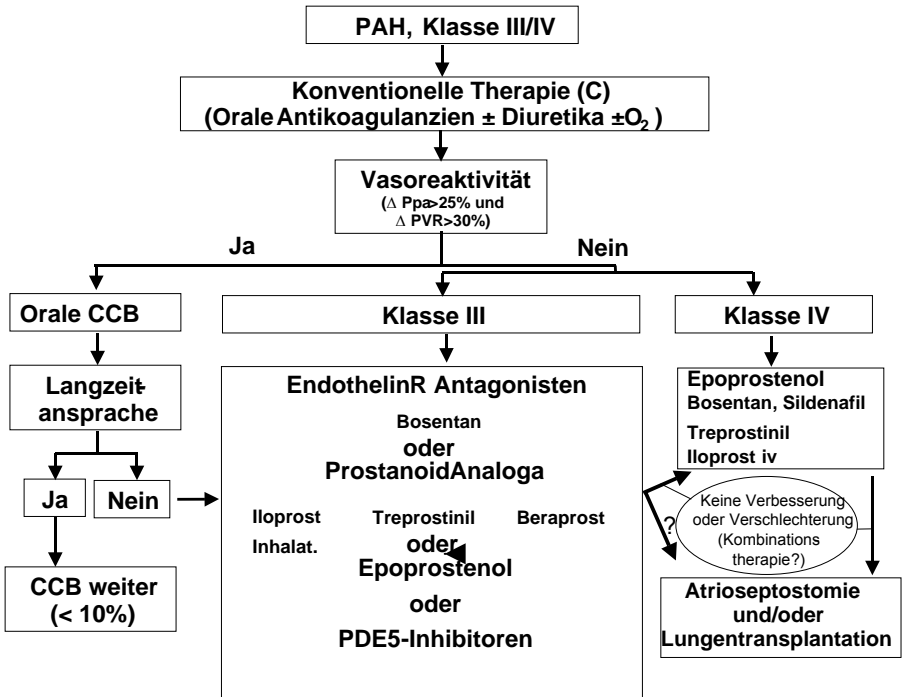


Abbildung 2. Algorithmus der PAH-Behandlung, abhängig vom Schweregrad und der Vasoreaktivität (modifiziert nach der Weltkonferenz zur Pulmonalen Hypertonie, Venedig 2003). Pulmonal-arterieller Druck (Ppa), pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR), Kalziumkanalblocker (CCB), Phosphodiesterase 5 (PDE 5). NYHA-Klassen der Herzinsuffizienz (Klasse III und IV)

Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren: Viele Daten weisen auf eine starke, pulmonal vasodilatative Potenz des selektiven PDE-5-Inhibitors Sildenafil (Viagra[®]) hin. Klinische Studien unterstreichen die hervorragende Wirksamkeit und Verträglichkeit bei verschiedenen Formen der PAH (Ghofrani 2002, Schumacher 2001, Carlsen 2002). Sildenafil war in oralen Dosen von jeweils dreimal täglich 20,

40 und 80 mg signifikant wirksamer als Plazebo (primärer Endpunkt: Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke). Auch sekundäre Parameter wie die pulmonale Hämodynamik sowie Lebensqualität waren signifikant verbessert. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Therapie der PAH mit Sildenafil unter dem Präparatenamen Revatio® im Dezember 2005 in Europa zugelassen.

Fazit: Bei einer HIV-Infektion mit unklarer Belastungsdyspnoe sollte nach Ausschluss typischer Erkrankungen somit immer auch eine mögliche chronische PAH gedacht werden. Die Inzidenz bei HIV ist etwa 1.000 Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Verdachtsdiagnose kann mit nicht-invasiven Untersuchungen schnell erhärtet werden. Die korrekte Diagnose ist wichtig, weil sich die Behandlungsoptionen kontinuierlich erweitert haben. Die weitere Diagnostik und Therapie ist eine Aufgabe spezialisierter Zentren mit Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit PAH und HIV-Infektion.

Literatur und Internet-Adressen

1. Aguilar R, Farber H. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1846-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069824>
2. Barst R, Rubin L, Long W, McGoon M, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8532025>
3. Bower M, Fox P, Fife K, et al. HAART prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13:2105-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546864>
4. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002; 16:1568-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131202>
5. Cea-Calvo L, Escribano S, Tello de M, et al. [Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil]. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 421-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12689580>
6. Christman B, McPherson C, Newman J, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=1603138>
7. Cooper, D. Immunological effects of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 1998; 3 (Suppl 4): 19-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723505>
8. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11926786>
9. Ghofrani H, Friesse G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 321-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14979511>
10. McNaghten A., Hanson D, Jones J, et al. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *AIDS* 1999; 13: 1687-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509570>
11. Mette, S, Palevsky H, Pietra G, et al. Primary pulmonary hypertension in association with HIV infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1196-1200. <http://amedeo.com/lit.php?id=1586065>
12. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Declining mortality from HIV-associated pulmonary arterial hypertension with combined use of highly active antiretroviral therapy and long-term epoprostenol infusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A 412.
13. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12151469>
14. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 990-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=9117037>
15. Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903. <http://amedeo.com/lit.php?id=11907289>
16. Schumacher Y, Zdebek A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001; 15: 1747-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11546958>
17. Simonneau G, Galie N, L. Rubin J, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S. <http://amedeo.com/lit.php?id=15194173>
18. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Intravenous infusion of epoprostenol in severe primary pulmonary hypertension (PPH): long-term survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A 517.
19. 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: 1212-7.
20. Tuder R., Cool M, Geraci M, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10351941>
21. Zuber J, Calmy A, Evison J, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 38: 1178-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095226>

29. HIV und Lungenerkrankungen

Sven Philip Aries, Bernhard Schaaf

Das Spektrum der Lungenerkrankungen bei HIV-Patienten umfasst HIV-typische Komplikationen wie Tuberkulose, bakterielle Pneumonien, Lymphome und den pulmonalen Hypertonus, darüber hinaus aber auch pulmonale Jedermann-Probleme wie akute Bronchitis, Asthma, COPD und Bronchialkarzinome (Tabelle 1). Klassische Erkrankungen wie die PCP sind mit ART und Prophylaxen seltener geworden – die pulmonal bedingte Mortalität ist daher dramatisch gefallen (Grubb 2006). Die banale Bronchitis ist zwar das häufigste pulmonale Problem, insbesondere bei fortgeschrittenem Immundefekt müssen jedoch viele Differentialdiagnosen bedacht werden. Anamnestische und klinische Hinweise sind oft wegweisend.

Tabelle 1: Pulmonale Komplikationen bei Patienten mit HIV-Infektion

Infektionen	Neoplasien	Andere
Pneumocystis jiroveci	Kaposi-Sarkom	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
Bakterien	Non-Hodgkin-Lymphom	Unspezifische interstitielle Pneumonie
S. pneumoniae	Hodgkin-Lymphom	Pulmonale Hypertonie
S. aureus	Bronchialkarzinom	COPD
H. influenzae		Bronchiale Hyperreagibilität
B. catarrhalis		
P. aeruginosa		
Rhodococcus equi		
Nocardia asteroides		
Mykobakterien		Komplikationen unter ART
M. tuberculosis		Dyspnoe + Husten als Hypersensitivitätsreaktion (ABC)
Atypische Mykobakterien		Dyspnoe + Tachypnoe bei Lakatatazidose
Andere		Pneumonie unter T-20
Cytomegalovirus		Infiltrate, Lymphknoten und/oder Fieber als Immunkonstitutionssyndrom
Aspergillus spp.		
Cryptococc. neoformans		
Histoplasma capsulatum		
Toxoplasma gondii		

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.

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. Zu bedenken ist allerdings auch die Tuberkulose, da über die Hälfte der Fälle oberhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l auftreten (Lange 2004, Wood 2000). Unter 200 CD4-Zellen/ μ l ist die PCP die typische Komplikation, allerdings ist auch in diesem Stadium die bakterielle Pneumonie die häufigste pulmonale Erkrankung. Pulmonale Kaposi-Sarkome und Toxoplasma gondii-Infektionen sind selten und werden meist unter 100 CD4-Zellen/ μ l diagnostiziert. Unter 50 CD4-Zellen/ μ l treten Infektionen mit endemischen Pilzen (Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis), nicht-endemischen Pilzen (Aspergillus, Candida-Spezies), atypischen Mykobakterien und Viren (meist CMV) auf. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt ist die Lungenerkrankung häufig Manifestation einer systemischen Infektion. Ein rasches, invasives diagnostisches Vorgehen ist daher bei solchen Patienten ratsam.

Welche Vorerkrankungen bestehen? Wer einmal eine PCP hatte, hat ein höheres Risiko, wieder eine zu bekommen. Hyperlipidämie und Karotisstenose: KHK?

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? Die 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. Pulmonale Symptome und Fieber treten auch im Rahmen eines IRIS auf (siehe *AIDS-Kapitel*, Seite 452).

Ist der Patient Raucher? Rauchen begünstigt ein lokales Immundefizit im Kompartiment Lunge mit niedrigeren alveolären CD4-Zellzahlen, niedrigeren Zytokinpiegeln (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). Eine aktuelle Studie zeigt eine schlechtere Prognose unter ART auch bei rauchenden Frauen (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 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 be-

ginnt 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
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)
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

Pulmonale Komplikationen

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien sind bei HIV-Patienten häufiger, führen durch Narbenbildung oft zu einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion (Alison 2000) und verschlechtern die Langzeitprognose (Osmond 1999). Die Häufigkeit steigt mit zunehmender Immunsuppression – mehr als eine bakterielle Pneumonie im Jahr gilt als AIDS-definierend. Durch ART sinken die Erkrankungsraten deutlich (Jeffrey 2000). Ein symptomarmer Verlauf mit normaler Leukozytenzahl (Feldman 1999) ist bei HIV-Patienten häufiger. Unter 200 CD4-Zellen/ μ l 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/ μ l haben eine mehr als sechsfach erhöhte Mortalität und sollten stationär behandelt werden (Cordero 2000). Zu Erregern und Therapie siehe das *AIDS-Kapitel*, Seite 441. Die Pneumokokkenimpfung wird von der STIKO empfohlen. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200/ μ l ist ein Benefit jedoch nicht bewiesen. Aufgrund der häufigen bakteriellen Sekundärinfektionen ist auch die jährliche Influenzaimpfung ratsam.

Welche Diagnostik ist bei pulmonalen Infiltraten sinnvoll?

Die Intensität der Diagnostik richtet sich nach dem HIV-Stadium und dem erwarteten Erregerspektrum. Bei CD4-Zellen von mehr als 200/ μ l ist eine kalkulierte Antibiotikatherapie gerechtfertigt. Da die Bakteriämierate mit 25–60 % höher als bei immunkompetenten Patienten liegt (Miller 1994), sollten bei stationär behandelten Patienten, vor Therapie zwei Blutkulturen und bei vorhandener Labor-

Infrastruktur eine mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchung (evtl. inklusive Mykobakterien) durchgeführt werden.

Unterhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l wird 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. Ebenso haben der Kryptokokken- und Histoplasma-Antigentest im Serum einen hohen positiv prädiktiven Wert (Saag 2000). 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

Eigentlich müsste, so würde man denken, eine immunsupprimierende Erkrankung wie die HIV-Infektion vor überschießender Immunreaktion wie bei Allergie und Asthma schützen. Das Gegenteil ist der Fall: In einer Studie aus Kanada an HIV-infizierten Männern hatte über die Hälfte der Befragten innerhalb der letzten 12 Monate eine Episode mit Giemen erlitten - bei knapp der Hälfte ließ sich eine bronchiale Hyperreagibilität nachweisen, die besonders ausgeprägt unter Rauchern war (Poirer 2001). Mit der Krankheitsprogression kommt es vermutlich zu einer Imbalance von zu wenig „gutem“ Interferon und Interleukin-2 produzierenden Th1-Zellen und zu vielen „Allergie-vermittelnden“ TH2-Zellen mit einem erhöhten Gesamt-IgE. Bei unklarem Husten, Dyspnoe oder rezidivierenden Bronchitiden sollte daher an ein hyperreagibles Bronchialsystem oder Asthma gedacht werden.

Emphysem

Raucher mit HIV-Infektion entwickeln häufiger ein Lungenemphysem als Raucher ohne HIV-Infektion (Crothers 2006). Möglicherweise gibt es eine pathogenetische Synergie aus Rauchen, der pulmonalen Infiltration von zytotoxischen T-Zellen und HIV-infizierten Alveolarmakrophagen mit gesteigerter Proteasenaktivität (Diaz 2000, Yearsley 2005). 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.

Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)

Die LIP ist eine bei Erwachsenen sehr seltene chronisch oder subakut verlaufende Pneumonie, die radiologisch der PCP ähnelt. Üblicherweise tritt diese Erkrankung paraneoplastisch, parainfektös bei HIV- oder EBV-Infektion oder seltener idiopathisch auf. Charakteristisch ist eine CD8-dominierte lymphozytäre Alveolitis ohne

Erregernachweis, bei CD4 Zellen über 200/ μ l und normaler LDH (DD zur PCP). Die definitive Diagnose erfordert häufig eine offene Lungenbiopsie. Die LIP gilt als steroidsensibel. Welche Rolle eine ART spielt ist unklar, zumal die LIP auch im Rahmen der Immunrekonstitution unter ART beobachtet wird.

Bronchialkarzinom

Zwei retrospektive Analysen ergaben auch in der „HAART-Ära“ eine Bronchialkarzinom-Inzidenz, die um das Sechs- bis Achtfache gegenüber der rauchenden Normalbevölkerung erhöht ist (Hessol 2006). Da die meisten Bronchialkarzinome histologisch Adenokarzinome sind, wird diskutiert, ob die HIV-Infektion zu einer genetischen Instabilität führt (Bower 2003). HIV-Patienten mit Bronchialkarzinom sind jünger, die Erkrankung ist bei Präsentation oft weiter fortgeschritten, und der Verlauf ist aggressiver als bei HIV-negativen Patienten (White 1996, Karp 1993, Powles), siehe auch *Nicht-AIDS-definierende Malignome*, Seite 508.

Seltene opportunistische Infektionen

Der CMV-Nachweis in der BAL führt oft zu Diskussionen um die klinische Relevanz. Die Seroprävalenz ist mit über 90 % hoch, und eine Kolonisation der Atemwege ist häufig. Eine klinisch manifeste CMV-Pneumonie macht nur etwa 3,5 % der Infiltrate bei AIDS-Patienten aus. In Autopsieserien wurden allerdings in bis zu 17 % pulmonale CMV-Infektionen nachgewiesen, so dass die Bedeutung des Erregers in Spätstadien möglicherweise unterschätzt wird (Afessa 1998, Waxman 1997). Die Unterscheidung von Kolonisation und Gewebsinvasion bei Nachweis von CMV oder Aspergillen in der BAL kann nur durch transbronchiale Biopsie gesichert werden. Bei CMV-Verdacht ist der CMV-Nachweis im Blut (PCR oder Antigen) sinnvoll, das Risiko einer Infektion steigt mit Höhe der Virämie (siehe Kapitel CMV-Retinitis). Zu invasiven pulmonalen Aspergillosen, die nur im Spätstadium und üblicherweise bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie Neutropenie oder Steroidtherapie (Mylonakis 1998) auftreten, siehe AIDS-Kapitel.

Literatur

1. Afessa B, Green W, Chiao J, et al. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest* 1998;113:1225-1229. <http://amedeo.com/lit.php?id=9596298>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7985710>
3. Beck JM, Rosen MJ, Peavy H. Pulmonary Complications of HIV. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120-2126. <http://amedeo.com/lit.php?id=11739145>
4. Bower M, Powles T, Nelson M, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:371-375. <http://amedeo.com/lit.php?id=12556691>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7663791>
6. Conley LJ, Bush TJ, Buchbinder SP, et al. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. *AIDS* 1996; 10:1121-1126. <http://amedeo.com/lit.php?id=7651475>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11112115>
8. Crothers K, Butt AA, Gibert CL et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006;130:1326-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=17099007>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12486620>
10. Diaz P, King M, Pacht E, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000;132:369-372. <http://amedeo.com/lit.php?id=10691587>
11. Elssner 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15006971>
12. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest*. 1999;116:107-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10424512>

644 Spezielle Probleme

13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16670229>
14. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16691060>
15. Hessel NA, Seaberg EC, Preston-Martin S et al. Cancer risk among participants in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 36:978-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220706>
16. Hirschtick R, Glassroth J, Jordan M, et al. Bacterial pneumonia in patients with HIV infection. *NEJM* 1995, 333:845-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=7651475>
17. Karp J, Profeta G, Marantz P, et al. Lung cancer in patients with immunodeficiency syndrome. *Chest* 1993;103:410-413. <http://amedeo.com/lit.php?id=8432128>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12869229>
19. Kovacs JA, Hiemenz 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=6231873>
20. Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie*. 2004;58:416-427. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216435>
21. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12728155>
22. Miller R, Foley N, Kessel D, et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax* 1994, 49:367-368. <http://amedeo.com/lit.php?id=8202910>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10934095>
24. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998. 114:251-262. <http://amedeo.com/lit.php?id=9674477>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10530443>
26. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11520712>
27. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al. HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer* 2003; 89:457-459. <http://amedeo.com/lit.php?id=12888811>
28. Rizzi EB, Schininà 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=18260801>
29. Saag M, Graybill R, Larsen R, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000, 30:710-718. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770733>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15750393>
31. Sullivan J, Moore R, Kenly 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10903221>
32. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15977227>
33. Waxman A, Goldie S, Brett-Smith H, et al. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest*. 1997;111:128-134. <http://amedeo.com/lit.php?id=8996006>
34. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9817706>
35. White DA. Pulmonary complications of HIV-associated malignancies. *Clin Chest Med* 1996,17:755-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=9016376>
36. 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 Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23:75-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708059>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15714064>

30. HIV und Rheumatische Erkrankungen

Nils Venhoff, Ulrich A. Walker

HIV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für muskuloskeletale Erkrankungen. Die geschätzte Rate an muskuloskeletalen Komplikationen unterliegt einer großen Variationsbreite (Buskila 1990Munoz 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

Über Gelenkbeschwerden als Teilsymptomatik der akuten HIV-Infektion wird an anderer Stelle berichtet (Hecht 2002). Arthralgien sind auch bei HIV-infizierten Personen ein häufiges Symptom mit einer breiten Differentialdiagnose. Die Prävalenz von Arthralgien lag in prospektiven Studien bei 5 %, in retrospektiven Analysen bei 45 % (Buskila 1990Munoz 1991). Meistens sind Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenke betroffen. Erwähnenswert ist ein HIV-spezifisches, sehr seltenes und sehr schmerzhaftes Gelenksyndrom, das intermittierend auftritt und nur von kurzer Dauer ist (wenige Stunden). Neben fachärztlicher Differentialdiagnostik sind Opiate erforderlich (Pouchot 1992).

Arthritis

Reiter Syndrom

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. Sehr häufig finden sich Sehnenansatzbeschwerden, eine Sakroileitis kann auftreten. Unter den extraartikulären Manifestationen sind die Konjunktivitis, die Balanitis circinata, die Urethritis und das Keratoderma blennorrhagicum häufig. HLA B27 findet sich beim HIV-assoziierten Reiter-Syndrom ähnlich häufig wie bei nicht HIV-infizierten 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

Die Ätiologie von Arthritiden bei HIV-Patienten ist vielfältig. Eine Arthritis ohne Reiter-Symptomatik im Sinne von Sehnenansatzbeschwerden (Enthesopathie), mukokutaner Beteiligung oder HLA-B27-Positivität kann zu jedem Zeitpunkt der chronischen HIV-Infektion auftreten. Diese HIV-assoziierte Arthritis manifestiert sich überwiegend als Oligoarthritis der unteren Extremitäten (Mody 2003). Bisher wurde nur ein einziges Mal von der Isolierung von HIV aus der Synovialflüssigkeit berichtet (Withrington 1987). Die HIV-assoziierte Arthritis ist meist selbstlimitierend.

Psoriasis und psoriatische Arthritis

Die Inzidenz der Psoriasisarthritis 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 die Psoriasis bei fortgeschrittener HIV-Infektion generalisieren und sehr schwierig zu therapieren sein. Bei einigen HIV-Patienten mit Psoriasis wurden erfolgreich anti-TNF-alpha-Medikamente angewendet (Linardaki 2007).

Septische Arthritis

Obgleich die Immundefizienz ein Risikofaktor für septische Komplikationen im muskuloskeletalen System ist, werden muskuloskeletale Infektionen relativ selten bei HIV-Patienten beobachtet. 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 der septischen Arthritis mit intravenösem Drogenkonsum, nicht aber mit der CD4-Zellzahl zu geben (Ventura 1997p).

Die septische Arthritis befällt typischerweise die großen, das Körpergewicht tragenden Gelenke der unteren Extremitäten junger Männer (Ventura 1997p). Eiterorganismen überwiegen bei CD4-Zellzahlen über 250/ μ l, während opportunistische Erreger bei CD4-Zellzahlen unter 100/ μ l beobachtet werden (Ventura 1997p). Auch septische Tenosynovitiden und Bursitiden sind beschrieben. Nach Initiierung einer ART können im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms latente Infektionen mit zum Beispiel Mykobakterien symptomatisch werden.

Gelenksbeschwerden durch die antiretrovirale Therapie

Arthralgien, Monarthritis, Oligoarthritis und adhäsive Kapsulitis sind spezifisch mit der Einnahme von Indinavir assoziiert (Brooks 2000c). Anders als im Urogenital-Trakt wurden in der Synovial-Flüssigkeit allerdings keine Indinavir-Kristalle entdeckt (Brooks 2000c). 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 beeinflusst (Walker 2006q). DDI zum Beispiel verursacht eine Hyperurikämie. In einer eigenen multivariaten Kohortenanalyse waren erhöhte Harnsäurespiegel nicht nur mit bekannten Risikofaktoren assoziiert, sondern auch mit der Einnahme bestimmter antiretroviraler Medikamente, insbesondere mit D4T und DDI (Walker 2006q). Die Urat-Erhöhung könnte somit aus der mitochondrialen Toxizität dieser Medikamente resultieren. Die Hemmung der mitochondrialen Atmungskette 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.

Myopathie

Muskuläre Beschwerden können bei HIV-Patienten sehr vielfältiger Natur sein (siehe auch Kapitel Neuromuskuläre Erkrankungen, Seite 667). 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* ist einerseits eine Komplikation der primären HIV-Infektion (Chariot 1994), kann andererseits aber auch Folge von Sekundärinfektionen oder auch ART-Nebenwirkung sein. Eine Rhabdomyolyse wurde im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir beobachtet (Fontaine 2005). Auch PIs interagieren mit einigen Statinen und können so eine Rhabdomyolyse triggern.

Eine *Makro-CK* wird bei bis zu 50 % der mit Tenofovir behandelten Patienten beobachtet. An das Vorliegen einer Makro-CK sollte gedacht werden, wenn die Aktivität des CK-MB-Isoenzym im Vergleich zur CK-Gesamtaktivität überproportional erhöht ist. Die Makro-CK ist ohne Krankheitswert und nicht Ausdruck einer Skelettmuskelerkrankung oder Kardiomyopathie.

Früher war die *AZT-Myopathie* die wahrscheinlich häufigste Muskelkomplikation. AZT interferiert mit der Replikation mitochondrialer DNS und somit mit der Energiebereitstellung durch oxidative Phosphorylierung an der mitochondrialen Atmungskette (Dalakas 1990). Die Myopathie ist wahrscheinlich AZT-spezifisch, eine Beeinträchtigung der Skelettmuskulatur durch andere NRTI ist nicht bewiesen. Die unter AZT auftretende Muskelschwäche manifestiert sich sowohl unter dynamischer als auch statischer Belastung. Die Serum-CK ist meist normal oder nur minimal erhöht. Erst in der Muskelhistologie wird eine hohe Proportion an so genannten „Ragged-red fibres“ in der Gomori-Trichrom-Färbung evident. Histochemisch und elektronenmikroskopisch werden gehäuft Cytochrom c-Oxidase negative Fasern und Mitochondrien mit abnormaler Ultrastruktur gefunden. Die AZT-Myopathie bildet sich nach einer Medikamentenpause innerhalb einiger Monate zurück.

Die *HIV-assoziierte Polymyositis* kann in jedem Stadium der Infektion auftreten (Johnson 2003h). In einer prospektiven Studie wurden ART-naive Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Myopathie oder einer erhöhten Serum-CK muskelbiopsiert: bei einem Drittel fand sich eine Infiltration der Skelettmuskulatur mit Entzündungszellen. 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. Im Vergleich zur idiopathischen Polymyositis hat sie aber meist einen günstigeren Verlauf, da sie gut auf immunsuppressive Therapie anspricht und sogar spontan ausheilen kann (Johnson 2003h). Mehr als die Hälfte der Betroffenen haben zugleich ein sogenanntes „Diffuses infiltratives Lymphozyten-Syndrom“ (DILS, siehe unten) (Johnson 2003h).

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 2007d).

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“. Nekrotische Fasern und entzündliche Infiltrate sind dagegen keine Charakteristika. Trotz fehlender Entzündungszeichen kann die Muskelerkrankung auf Prednison ansprechen, was eine Immunpathogenese suggeriert.

Im Rahmen des *Wasting-Syndroms* findet sich oft eine schwere Muskelatrophie (Campa 2005). Durch ART ist das Wasting-Syndrom selten geworden. 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 1997m). *Staphylococcus aureus* ist der häufigste Erreger, aber diverse Organismen wurden ebenfalls isoliert (Patel 1997m).

Komplikationen am Knochen

Osteonekrose

HIV-infizierte Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 100-fach erhöhtes Risiko einer Osteonekrose. Mittels MRT-Untersuchungen wurde eine Osteonekrose bei 4,4 % der HIV-Patienten gesichert (Miller 2002j). Am Femurkopf beträgt die jährliche Inzidenz asymptomatischer und symptomatischer Osteonekrose 0,7 bzw. 0,3 % (Morse 2007k). Die häufig bilateral auftretende Hüftkopfnekrose verläuft somit oft asymptomatisch, dürfte aber auch mit Nekrosen anderer Knochen assoziiert sein. 11 % der initial asymptomatischen Patienten benötigen im Verlauf einen Hüftgelenkersatz (Morse 2007k). Als Risikofaktoren wurden chronische Entzündungen, Kortikosteroidbehandlung bei Immunkonstitution und das Vorhandensein von Anti-Cardiolipin Autoantikörpern identifiziert. Diese Risikofaktoren wurden jedoch nicht in allen Studien bestätigt (Miller 2002j)(Morse 2007k). Auch die zuerst beschriebene Assoziation von Osteonekrose mit PIs und der durch sie induzierten Hypertriglyceridämie wurde in Folgestudien nicht verifiziert (Miller 2002j).

Knochen demineralisierung

Osteopenie und Osteoporose sind bei HIV-infizierten Patienten häufig. Der Verlust von Knochenmineralien ist multifaktoriellen Ursprungs - HIV-vermittelte Prozesse im Immunsystem und Zytokine tragen dazu bei (Dolan 2006e). Die in einigen Querschnittstudien vermutete Assoziation von Osteoporose und PI-Behandlung wurde in späteren prospektiven Studien nicht gefunden (Dolan 2006e). Auch bei HIV-Patienten führen Bisphosphonate zu einer Erhöhung der Knochendichte. Es ist nicht bekannt, ob die HIV-assoziierte Osteopenie tatsächlich das Frakturrisiko erhöht (Arnsten 2007). Ferner ist unklar, ob die präventive Gabe von Bisphosphonaten auch bei HIV-Patienten Frakturen verhindern kann.

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).

Multisystemerkrankungen

Vaskulitis

Bei HIV-Patienten wurden zahlreiche vaskulitische Erkrankungen beschrieben, darunter Panarteritis nodosa, der Morbus Behçet, Koronaritiden sowie leukozytoklastische Vaskulitiden wie die Purpura Schönlein-Henoch, medikamentös getriggerte Hypersensitivitätsvaskulitiden und die Kryoglobulinämie. Bei afrikanischen Patienten wurde eine Großgefäß-Vaskulitis beobachtet, die zum Teil zur Ausbildung multipler Aneurysmata führt.

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 antigengetriggerten Infiltration von CD8-T-Lymphozyten in multiple Organe. 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. Extraglanduläre Manifestationen sind ebenfalls häufiger, Autoantikörper und Rheuma-Faktoren dagegen seltener (Basu 2006a). Extraglanduläre Komplikationen des DILS sind eine interstitielle Pneumonitis (31 %), die Beteiligung von Skelettmuskulatur (26 %) und Leber (23 %) (Johnson 2003h). 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 2006a). 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.

Sarkoidose

Im natürlichen Verlauf der HIV-Infektion wird die Sarkoidose wahrscheinlich aufgrund der Bedeutung von CD4-T-Lymphozyten bei der Granulombildung nur selten beobachtet (Foulon 2004gLenner 2001i). Die meisten HIV-Patienten mit symptomatischer Sarkoidose haben CD4-Zellen über 200/µl. Die Sarkoidose wird heute meistens bei Patienten beobachtet, bei denen unter ART die CD4-Zellzahl deutlich angestiegen ist (Foulon 2004gLenner 2001i). 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 Erythematodes (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 Immunrestitution erst zur Manifestation des SLE kommen. Umgekehrt kann sich die HIV-Infektion auch erst im Rahmen der SLE-Therapie mit Immunsuppressiva klinisch demaskieren.

Diagnostische Probleme resultieren aus der Tatsache, dass es hinsichtlich Klinik und Laborparametern viele Gemeinsamkeiten zwischen SLE und HIV-Infektion gibt. 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. Deshalb sollte bei vorliegender Kollagenose ein positiver HIV-Test durch ein auf HIV-RNA basierendes Nachweissystem bestätigt werden.

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- β 2-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 (Scotto 2006n). Die Prävalenz der Kryoglobulinämie ist in der „HAART-Ära“ allerdings rückläufig.

Antirheumatika bei HIV-Patienten

Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAIDs) können zur symptomatischen Linderung muskuloskeletaler Beschwerden verwendet werden. Indometacin (1-3 x tgl. 50 mg) dürfte hierbei einen gewissen Vorteil bieten, da es auch die HIV-Replikation hemmt (Bourinbaier 1995). 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).

Methotrexat (10–20 mg 1x/Woche oral oder subkutan, zur Vermeidung von Nebenwirkungen zusätzlich Folsäure 5–10 mg oral alle 48 Stunden nach MTX-Applikation) wurde bei HIV-Patienten trotz seiner immunsuppressiven Eigenschaften ohne wesentliche Komplikationen angewendet und erwies sich als effektiv (Maurer 1994). Fallberichte zeigen zudem, dass TNF-alpha-Blocker erfolgreich bei HIV-assoziierten Spondarthropathien verwendet werden können und in Bezug auf die HIV-Infektion sogar einen positiven Effekt haben könnten (Calabrese 2004).

Literatur

1. Arntsen 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17314524>
2. Basu D, Williams FM, Ahn CW, et al. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 55:466-472. <http://amedeo.com/lit.php?id=16739215>
3. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *FEBS Lett* 1995; 360:85-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=7875307>
4. Brooks JL, Gallcano K, Garber G, et al. Acute monoarthritis complicating therapy with indinavir. *AIDS* 2000; 14:2064-2065. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997421>
5. Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, et al. Rheumatologic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus (HIV). *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:567-573. <http://amedeo.com/lit.php?id=2289325>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2003852>
7. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16325657>
8. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15479865>
9. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16163638>
10. Chariot P, Ruet E, Authier FJ, et al. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology* 1994; 44:1692-1696. <http://amedeo.com/lit.php?id=7936298>
11. Chowdhry IA, Tan IJ, Mian N, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with features suggestive of human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 2005; 32:1365-1368. <http://amedeo.com/lit.php?id=15996081>
12. Creighton S, Miller R, Edwards S, et al. Is ritonavir boosting associated with gout? *Int J STD AIDS* 2005; 16:362-364. <http://amedeo.com/lit.php?id=15949066>
13. Dalakas MC, Ila I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-1105. <http://amedeo.com/lit.php?id=2320079>
14. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987; 317:1602-1603. <http://amedeo.com/lit.php?id=3683496>
15. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17366634>
16. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7913502>
17. Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in HIV-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2938-2945. <http://amedeo.com/lit.php?id=16735489>
18. Drake WP, Byrd VM, Olsen NJ. Reactivation of systemic lupus erythematosus after initiation of HAART for AIDS. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:176-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=17041454>
19. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11779768>
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16227807>
21. Foulon G, Wislez M, Nacache JM, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 38:418-425. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727215>
22. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:407-411. <http://amedeo.com/lit.php?id=12563704>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
24. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. HIV-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003; 49:172-178. <http://amedeo.com/lit.php?id=12687507>
25. King C, Ilic A, Koelsch K, et al. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* 2004; 117:265-277. <http://amedeo.com/lit.php?id=15084263>
26. Lenner R, Bregman Z, Teirstein AS, et al. Recurrent pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 119:978-981. <http://amedeo.com/lit.php?id=11243991>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17552060>

652 Spezielle Probleme

28. Loizou 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14583576>
29. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8034807>
30. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11406526>
31. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12093241>
32. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:265-287. <http://amedeo.com/lit.php?id=12787525>
33. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17278070>
34. Munoz FS, Cardenal A, Balsa A, et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with HIV infection. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:30-39. <http://amedeo.com/lit.php?id=1948099>
35. Patel SR, Oleginski TP, Perruquet JL, et al. Pyomyositis: clinical features and predisposing conditions. *J Rheumatol* 1997; 24:1734-1738. <http://amedeo.com/lit.php?id=9292796>
36. Pouchot J, Simonpoli AM, Bortolotti V et al. Painful articular syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1992;152:646-649. <http://amedeo.com/lit.php?id=1546929>
37. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16026843>
38. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9385480>
39. Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, et al. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:284-294. <http://amedeo.com/lit.php?id=9279334>
40. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9462355>
41. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16847413>
42. Withrington RH, Cornes P, Harris JR et al. Isolation of human immunodeficiency virus from synovial fluid of a patient with reactive arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:484. <http://amedeo.com/lit.php?id=3103739>

31. 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). Die Thrombozytopenien sind zumeist mild – Werte unter 30.000/ μ 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 wie bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP), 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).

Klinik

Bei den meisten Patienten mit HIV-assoziiierter Thrombozytopenie treten allenfalls leichte Schleimhautblutungen wie Petechien, Ekchymosen, Gingivablutungen oder Epistaxis auf. Ernste gastrointestinale oder intrazerebrale Blutungen sind selten und werden nur bei Thrombozytenwerten unter 30.000/ μ l beobachtet.

Im Gegensatz zu Patienten mit einer ITP haben Patienten mit HIV-assoziiierter 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/ μ l. 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).

Wichtig ist zudem die Abgrenzung gegenüber der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämisches 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.

Tabelle 1: Ursachen einer Thrombozytopenie außer HIV

Therapie

Die Therapie basiert auf zwei Prinzipien: ART und – bei schweren Formen – eine Behandlung u. a. mit Glukokortikoiden, Immunglobulinen, anti-(Rh)D, Danazol, Azathioprin und/oder Interferon- α , in Anlehnung an die Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (George 1996). Auch eine Splenektomie kann indiziert sein.

ART: führt bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von drei Monaten zu einer signifikanten 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 Patienten mit einer früheren Thrombozytopenie (Ananworanich 2003).

Tabelle 2: Therapie der 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 Versagen von Kortikosteroide wird durch die Erfahrung des Behandlers geprägt, da nur spärliche Daten prospektiver randomisierter Studie vorliegen (Vesely 2004).

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 Dosis über Wochen in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl, die möglichst über 60.000/ μ l liegen sollte, ausgeschlichen werden. Bei lebensbedrohlichen Blutungen empfehlen wir höhere Dosen (1g Methylprednisolon/Tag für 3 Tage mit anschließender 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, das eine längere Steroidgabe oder eine andere Therapie erforderte (Cheng 2003).

Polyvalente Immunglobuline: werden in einer Dosis von 0,4 g/kg für 5 Tage eingesetzt bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide, Kontraindikationen für Kortikosteroide oder bei bedrohlichen Blutungen. Die Ansprechrate liegt bei etwa 80 %. Ohne Erhaltungstherapie fallen die Thrombozyten jedoch zumeist nach wenigen Wochen wieder ab und erreichen nach etwa einem Monat das Ausgangsniveau vor Behandlung (Bussel 1986).

Anti-(Rh)D: Die intravenöse Gabe von anti-(Rh)D ist eine interessante neue 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 über die internationale Apotheke angefordert werden. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 50-75 μ g/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/ μ l erreicht (Ravikumar 1989). Die durch eine Splenektomie befürchtete zusätzliche Schwächung des Immunsystems konnte in einer Langzeitbeobachtung nicht nachgewiesen werden (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/ μ l 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 zwei Fällen wurden – bei HIV-negativen Patienten – fatal verlaufende progressive multifokale Leukenzephalopathien (PML) beobachtet.

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-assoziierten 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 ein wesentlicher Mechanismus der HIV-assoziierten Thrombozytopenie der vermehrte Thrombozytenabbau ist, besteht die Indikation für eine Thrombozytensubstitution nur in Ausnahmesituationen wie einer lebensbedrohlichen Blutung. Gleichzeitig werden Kortikosteroiden und/oder Immunglobulinen gegeben. Substituiert werden sollte auch vor geplanter Splenektomie, wenn die Thrombozytenwerte trotz adäquater Therapie unter 10.000/μl liegen.

Zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten: Es wurde über eine Vielzahl weiterer Behandlungen der HIV-assoziierten Thrombozytopenie u. a. mit Danazol und Azathioprin berichtet (Glatt 1995). Die Fallzahlen sind jedoch zumeist klein und der Effekt nicht gesichert. Eine neue Behandlungsmöglichkeit könnten zukünftig Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten darstellen. In Phase I/II-Studien an HIV-negativen Patienten erreichte die Mehrzahl unter dem Peptid Romiplostim (früher AMG 531, Amgen) bzw. dem „Small-Molecule“ Eltrombopag (GlaxoSmithKline) einen guten Anstieg der Thrombozytenzahl (Bussel 2006+2007, Kuter 2008). Für Eltrombopag wurde kürzlich auch ein positiver Effekt auf HCV-assoziierte Thrombozytopenien gezeigt (McHutchinson 2007).

Literatur

- Abrams DI, Kirov 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3000249>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942407>
- 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.
- Bussel JB, Haimi JS, Cunningham-Rundles C. IVIG treatment of HIV related ITP. *Blood* 1986; 68 (Suppl. 1): 122a (abstract no 368).
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17050891>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18046028>
- 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.
- Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349: 831-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12944568>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8427974>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2209823>

13. George JN, Woelf 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. Full-text: <http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/88/1/3>
14. Glatt AE and Anand A. Thrombocytopenia in patients infected with HIV: Treatment Update. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 415-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=8562753>
15. Gottlieb MS, Groopman JE, Weinstein WM, Fahey JL, Detels R: The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 208-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=6309051>
16. Greub G, Erard P, von Overbeck J. HIV infection and splenectomy: 3 cases and literature review. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1524-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8927955>
17. Heyward WL, Curran JW: The epidemiology of AIDS in the US. *Sci Am* 1988; 259: 72-81.
18. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18242413>
19. Lebensztejn DM, Kaczmarek M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. *AJG* 2002; 97: 2687-2688.
20. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8053616>
21. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Etravirine for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357:2227-36. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18046027>
22. Mientges GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, van 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1486043>
23. Najean Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 415-420. <http://amedeo.com/lit.php?id=8133154>
24. Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Blood* 1993; 82: 29-32.
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2785377>
26. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9108386>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11694827>
28. Thompson GR 3rd, Lawrence VA, Crawford GE. HIV infection increases the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1393-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17968841>
29. 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.
30. Walsh C, Krigel R, Lennette F, Karpatkin 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=2994531>

32. HIV-Enzephalopathie und HIV-assoziierte Myelopathie

Christian Eggers und Thorsten Rosenkranz

HIV-Enzephalopathie

Die HIV-Enzephalopathie (HIVE) beruht auf einer Infektion des ZNS mit HIV. Unbehandelt erkranken 15-20 % der Patienten an der HIVE. Mit HIVE oft synonym verwendete Begriffe sind: AIDS-Demenz-Komplex, HIV-Demenz und HIV-assoziiertes kognitiv-motorischer Komplex (engl. meist HIV dementia). Die HIVE tritt überwiegend bei schwerer Immunsuppression (CD4-Zellen unter 200/ μ l) auf.

Durch ART ist die HIVE-Inzidenz zurückgegangen, wenngleich geringer als die Inzidenz anderer AIDS-Manifestationen (Dore 1999). Risikofaktoren sind Koinfektionen mit HCV, Drogenabusus und höheres Alter.

Bei der HIVE repliziert HIV 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 HIVE bezüglich Virusreplikation und viraler Quasispezies ein vom hämatolymphatischen System partiell unabhängiges Kompartiment (Eggers 2003). Die Viruslast in Parenchym und Liquor ist gegenüber Nicht-Dementen erhöht, allerdings ist diese Korrelation bei antiretroviral behandelten Patienten geringer ausgeprägt. In der „HAART-Ära“ hat sich das Bild der HIVE gewandelt (Brew 2004): schwere Ausprägungen nehmen ab, leichte bis mittlere eher zu. Die HIVE tritt nun in früheren HIV-Stadien, bei höheren CD4-Zellzahlen und selten auch bei virologisch gut eingestellten Patienten auf (Antinori 2007). Die Ursache hierfür ist unklar. Diskutiert wird eine anhaltende, aber nur geringgradige Virusreplikation im ZNS bzw. eine von der Virusreplikation unabhängige immunpathologische Reaktion im ZNS. Diesen Veränderungen hat eine aktualisierte nosologische Klassifikation der HIVE Rechnung getragen (Antinori 2007).

Klinik

Tabelle 1. Symptome der HIV-Enzephalopathie (eigen- und fremdanamnestisch)

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 (iDranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Die HIVE wird zu den subkortikalen Demenzen gerechnet. Sie entwickelt sich über Wochen und Monate. Eine schnellere 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.

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.

Tabelle 2. Befunde bei der HIV-Enzephalopathie

Neurologischer Befund	frühe Stadien: Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gelegentlich 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
Neuropsychologischer Befund	Psychomotorische Verlangsamung (z.B. Monate rückwärts aufsagen), Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernsparne) und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren)
Psychopathologischer Befund	In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontaneität, Ablenkbarkeit Später zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation. Schließlich Mutismus

Eine eindeutige Vigilanzstörung, Herd- bzw. Seitenzeichen (z. B. Hemiparese, Aphasie) oder Meningismus gehört ebenso wenig zum Bild der HIVE wie psychotische Symptome ohne begleitende kognitiv-motorische Störung. Die Koinzidenz von HIVE 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 HIVE wird aus der Zusammenschau klinischer und diagnostischer Befunde gestellt. Kein Zusatzbefund für sich allein belegt die Diagnose HIVE. Die Diagnose bedarf immer des Ausschlusses anderer Erkrankungen (Tabelle 3).

Tabelle 3. Differentialdiagnosen der HIV-Enzephalopathie 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	Normaldruckhydrozephalus, Parkinson-Syndrome, andere neurodegenerative Erkrankungen, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)

Klinisch bestehen neben den kognitiven und psychopathologischen Störungen immer auch motorische Auffälligkeiten, die allerdings diskret sein können (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. Oft finden sich hier flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz im Sinne einer Leuk-enzephalopathie und eine globale Hirnatrophie. Diese Befunde sind aber weder spezifisch noch sehr sensitiv für die HIV. 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 HIV.

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 HIV evtl. im Rahmen eines Immurekonstitutionssyndroms 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 spezifisch, sondern finden sich häufig schon im asymptomatischen Stadium der HIV-Infektion. Die HI-Viruslast im Liquor ist statistisch bei der HIV erhöht, jedoch ist dieser Zusammenhang im Einzelfall ohne diagnostischen Wert. Im Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt sich ein Normalbefund bzw. 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

Wesentliches Ziel ist die Suppression der Virusreplikation im ZNS. Nicht ausreichend geklärt ist dabei die Bedeutung der Penetration der antiretroviralen Substanzen in den Liquor. Während die bessere Wirkung liquorgängiger ART-Substanzen auf das ZNS durch einige klinische (Letendre 2004), virologische (de Luca 2002, Letendre 2008), pathologische und elektrophysiologische Studien postuliert wurde, fanden wir selbst keinen Einfluss der Zahl der ZNS-gängigen Substanzen und deren gemessenen Liquorspiegeln auf die Suppression der Liquor-Viruslast (Eggers 2003). Die neurokognitive Besserung unter ART korreliert besser mit dem Rückgang der Viruslast im Liquor als im Plasma (Marra 2003).

Solange diese Frage nicht durch kontrollierte prospektive Studien mit klinischen Endpunkten geklärt ist, halten wir es für sinnvoll, dass bei HIV die ART möglichst viele liquor- bzw. ZNS-gängige Substanzen enthält. Diese sind AZT, 3TC (hohe Konzentration im ventrikulären Liquor; eigene unveröffentlichte Beobachtung), Nevirapin und Indinavir. Bei den in den letzten Jahren zugelassenen Substanzen ist die Liquorpenetration sehr niedrig. Allerdings überschreiten Lopinavir und Atazanavir im Liquor die minimale Hemmkonzentration ($[IC_{50}]$), sodass angesichts der niedrigen Eiweißkonzentration im Liquor eine ZNS-Wirksamkeit plausibel ist.

Einige kleine Studien zur Behandlung der HIV haben experimentelle sowie für andere Indikationen bereits zugelassene Medikamente zur nicht-antiretroviralen Zusatztherapie untersucht (u.a. Nimodipin, Selegelin, Valproinsäure). Diese Sub-

stanzen setzen in der molekularen Pathogenese der HIVE an. Teilweise zeigte sich ein Trend zu klinischer bzw. neuropsychologischer Besserung. Keine dieser Substanzen kann jedoch bislang für die klinische Routine empfohlen werden.

Eine ART kann zu einer deutlichen und anhaltenden Besserung der HIVE bis zur Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bei vorheriger Betreuungsbedürftigkeit führen. Die Leukenzephalopathie im MRT kann dabei zunächst progredient sein, ist bei vielen Patienten im Verlauf von ein bis zwei Jahren aber rückläufig. Große Studien zeigten, dass HIV-Patienten mit und ohne manifestes AIDS zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns unter einer im Plasma effektiven ART neurokognitiv stabil bleiben (McCutchan 2007, Cole 2007). Die gutachterliche Gewährung einer unbefristeten Erwerbsunfähigkeit aufgrund einer leichten HIVE oder des Verdachts hierauf halten wir deshalb für nicht prinzipiell gerechtfertigt.

Autopsie-, klinische und Liquorstudien zeigen, dass auch bei supprimierter Plasma-virämie eine entzündliche Aktivität im ZNS besteht (Eden 2007). Diese kann selten sogar in eine klinisch apparente HIVE übergehen. Antiviral behandelte HIVE-Patienten mit weitgehender (aber nicht notwendig kompletter) Suppression der Virusreplikation im Liquor können sich neuropsychologisch noch verschlechtern (Cysique 2005). Unter einer im Plasma wirksamen ART sinkt die Liquor-Viruslast bei vielen HIVE-Patienten nur stark verzögert ab (Eggers 2003). Aus den genannten Gründen halten wir Kontrollen der Liquor-Viruslast bei HIVE-Patienten für ein bis zwei Jahre nach ART-Beginn für indiziert.

HIV-Myelopathie

Klinik

Weil eine Myelopathie ohne die neuropsychologischen Störungen der HIVE auftreten kann, gilt die HIV-assoziierte Myelopathie (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. 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 HIVE 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).

Diagnostik

Tabelle 4. Differentialdiagnosen der HIV-Myelopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Mechanische Myelom-kompression (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	KM-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

Die Diagnose der HIVM beruht auf dem klinischen Nachweis einer deutlich beinbetonten Tetrasymptomatik 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 4). Es sollte immer ein MRT des zervikalen und ggf. des thorakalen Rückenmarkes angefertigt werden.

Therapie

Für die HIVM wurden schon unter Monotherapie mit AZT deutliche Besserungen gesehen (Oksenhendler 1990). Dies wurde auch für Kombinationstherapien bestätigt, weshalb immer eine ART gegeben werden sollte. Eine kontrollierte Studie zu

L-Methionin ergab zwar eine elektrophysiologische, aber keine klinische Verbesserung. Eine krankengymnastische Behandlung kann helfen, die Gehfähigkeit zu erhalten.

Literatur

1. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99
2. Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 (Suppl 1): 78. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075501>
3. Cole MA, Margolick JB, Cox C, et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* 2007;69:2213-20. Epub 2007 Oct 3.
4. de Luca A, Ciancio BC, Larussa D, et al. Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. *Neurology* 2002; 59:342-347. <http://amedeo.com/lit.php?id=12177366>
5. dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology* 1994; 44:2159-2164. <http://amedeo.com/lit.php?id=7969977>
6. Dore GJ, Correll PK, Li Y et al. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416530>
7. Cysique LA, Brew BJ, Halman M et al. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in HAART-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39: 426. <http://amedeo.com/lit.php?id=16010165>
8. Eden A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslen M. 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.
9. Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. *AIDS* 2003; 17:1897-1906. <http://amedeo.com/lit.php?id=12960822>
10. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, Grant I, Ellis RJ. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Annals of Neurology* 2004;56:416-423. <http://amedeo.com/lit.php?id=15349869>
11. Letendre S. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System. *Arch Neurol* 2008;65:65-70
12. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology* 2003;60:1388-1390. <http://amedeo.com/lit.php?id=12707454>
13. 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.
14. 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.
15. Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranel J, Sauvageon-Martre H, Clauvel JP. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. *Am J Med* 1990; 88:65N-66N.
16. Petitto CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1985; 312:874-849. <http://amedeo.com/lit.php?id=3974673>
17. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158:1079-1083. <http://amedeo.com/lit.php?id=3053922>

33. Neuromuskuläre Erkrankungen

Thorsten Rosenkranz und Christian Eggers

Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Erkrankungen peripherer Nerven stellen heute die häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion dar und betreffen etwa ein Drittel der Patienten in den späten Stadien der Infektion. Dabei sind die primär HIV-assoziierten Neuropathien im Vergleich zu den medikamentös-toxisch bedingten in den Hintergrund getreten (DNAA 2000).

Auch wenn die übrigen Formen selten sind, ist eine rasche Diagnosestellung hier 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 der symptomfreien Phase der HIV-Infektion auf und kann selten auch Folge eines Immunrekonstitutionssyndroms sein. Innerhalb von Tagen bis maximal vier Wochen entwickeln sich 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 und sensible Defizite sind klinisch meist nicht führend. Bei Beteiligung der vegetativen Fasern sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Blutdruckentgleisungen möglich. Die Muskeleigenreflexe erlöschen.

In der Liquoruntersuchung findet sich typischerweise eine Störung der Blut-Liquorschanke mit deutlich erhöhtem Gesamtprotein und höchstens leichter Pleozytose von maximal 50 Zellen/ μl . 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.

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, selten AIDS	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 Vasculitis	Asymptomatisch ohne oder mit beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Meist multiple, asymmetrische Ausfälle einzelner Nerven, selten distal-symmetrische sensomotorische Defizite	Erhöhung von ANA, zirkulierenden Immunkomplexen, Kryoglobulinämie, oft begleitende Hepatitis C Infektion; Vasculitis in Nervenbiopsie, auch in Muskeln, Nieren und anderen Organen
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginnender Immundefekt	Meist distal-symmetrische, selten multifokale sensomotorische 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 Elektoneurografie
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 Schwäche-syndrom	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 sensomotorische 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	Schlaife Paraparese der Beine, Sensibilitätsstörungen, Blasenstörungen	CMV-Infektion anderer Organe (CMV-DNA!), säurefeste Stäbchen oder Lymphomzellen im Liquor

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.

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. Gelegentlich findet sich 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, Seite 645).

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. 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 ausgeprägtesten und verstärken sich beim Gehen.

In der Untersuchung fehlen meist die Achillessehnenreflexe. Früh lässt sich eine Abschwächung des Vibrationsempfindens an Großzehen und Knöcheln nachweisen. 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 parasympathischer Nervenfasern kann Ursache orthostatischer Dysregulatio-

670 Spezielle Probleme

nen, 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 3. 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, DDC und D4T 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. Ob die Einnahme von Pls einen eigenständigen Risikofaktor für die neurotoxische PNP darstellt (Pettersen 2006), muss durch weitere Studien noch bestätigt werden.

Tabelle 4. Wichtige neurotoxische Medikamente in der HIV-Medizin

Virustatika	DDI, D4T, (früher auch) DDC
Antibiotika	Dapson, Metronidazol, Isoniazid
Zytostatika	Vincristin

Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom bei Laktatazidose

Im Rahmen einer meist NRTI-induzierten Laktatazidose kann es zu einer rasch progredienten lebensbedrohlichen Tetraparese kommen, die das Bild einer AIDP imitiert. Den meisten Fällen 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.

Gelegentlich klagen Patienten über erhebliche Schmerzen und Missempfindungen i. S. einer Polyneuropathie, ohne dass klinisch ein pathologischer 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 die Reduktion der freien Nervenendigungen oder durch die Messung der Schmerz-bezogenen evozierten Potenziale (Obermann 2007).

672 Spezielle Probleme

Tabelle 4. Diagnostik der Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Allgemein zu empfehlende Untersuchungen bei Verdacht auf Polyneuropathie		
Anamnese	Medikamente	Medikamentös-toxische PNP
	Opportunistische Erkrankungen	Neuropathie oder Radikulitis bei CMV, Lymphom etc.
	Alkoholkonsum	Äthyltoxische Polyneuropathie
Neurologische Untersuchung	Feststellung des PNP-Syndroms	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektromyografie	Sicherung der Neuropathie	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektroneurografie	Demyelinisierung	AIDP, CIDP
	Axonale Neuropathie	DSSP, Multiplex-Neuropathie, DILS
Blutuntersuchungen	HbA1c, BZ-Profil	Diabetische Polyneuropathie
	Vit B12, B1, B6, Fe, Ferritin	Neuropathie bei Malnutrition, Malassimilation
	ANA, Kryoglobuline, Hepatitis C-Serologie, zirkulierende Immunkomplexe, ANCA	Neuropathie bei Vaskulitis
	Treponemen-Serologie	Neurosyphilis
	CD8-Zellen > 1200/μl	Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose
	Laktat	NRTI-Neuropathie
	CMV-DNA (nur wenn CD4-Zellen < 100/μl)	Multiplex-Neuropathie, Radikulitis bei CMV-Infektion
Notwendige Zusatzuntersuchungen nur bei bestimmten klinischen Verdachtsdiagnosen		
Liquor	Blut-Liquor-Schrankenstörung	AIDP, CIDP
	Granulozytäre Pleozytose, CMV-DNA	CMV-Polyradikulitis
	Maligne Zellen, EBV DNA	Meningeosis lymphomatosa
	Gemischtzellige Pleozytose, säurefeste Stäbchen, Mykobakterien-DNA	Tuberkulöse Polyradikulitis
Vegetative Funktionstests (z.B. Schellong, Sympathicus-Hautreaktion, Herzfrequenzvarianz)	Beteiligung sympathischer und/oder parasympathischer 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

Therapie

Bei der AIDP haben sich intravenöse Immunglobuline und die Plasmapherese als wirksam erwiesen. Bei der CIDP sind zusätzlich auch Glukokortikoide einsetzbar. Das Ansprechen des einzelnen Patienten auf jede dieser Therapien kann 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 antiretroviralen Therapie über Jahre stabil blieben. Eine Übersicht über weitere kausale Therapieansätze gibt Tabelle 5.

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 <u>plus</u> 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. <u>in Kombination mit</u> Ganciclovir i.v. 2 x 5 mg/kg KG tgl.
Polyradikulitis bei Meningeosis lymphomatosa	Beginn oder Optimierung der ART <u>plus</u> 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 <u>plus</u> je 15 mg Folsäure oral bei jeder Injektion <u>plus</u> systemische Therapie des Lymphoms (s. Kapitel Maligne Lymphome)
Polyradikulitis bei Infektion mit M. tuberculosis	4-fach tuberkulostatische Therapie (s. Behandlung Kapitel Opportunistische Infektionen/Tuberkulose)

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 in Fällen einer 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). Studien zur Wirksamkeit bei HIV-assoziiierter PNP liegen zwar noch nicht vor, aber wir setzen die Substanz zunehmend mit gutem Erfolg ein, da ein schnellerer Wirkungseintritt als beim Gabapentin zu beobachten ist. 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. 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 zum Einsatz bei der DSSP recht gute Erfahrungen gemacht. Als erstes modernes Antidepressivum hat sich das Duloxetin als wirksam gegen Schmerzen bei diabetischer Neuropathie gezeigt und scheint nach unseren ersten Erfahrungen auch bei der DSSP und der neurotoxischen PNP günstig zu wirken. Wegen seines hohen Interaktionspotentials sollte das in der Schmerztherapie verbreitete Carbamazepin bei HIV-Patienten nicht angewandt werden.

Eine erste offene Studie hat die Wirksamkeit eines hochkonzentrierten Capsaicin-Pflasters gezeigt (Simpson 2008), nachdem die Erfahrungen mit Capsaicin-Gel nicht sehr günstig gewesen waren. Das Pflaster ist noch nicht erhältlich, kontrollierte Studien müssen folgen.

Das Rauchen von Cannabis hat sich in einer kontrollierten Studie ebenfalls als wirksam erwiesen bei neurotoxischen PNP-Beschwerden (Abrams 2007). Der Effekt hielt allerdings nur recht kurz an, und eine Zulassung der im Handel befindlichen oralen Cannabinoide liegt für diese Indikation noch nicht vor.

Tabelle 6. Symptomatische Therapie schmerzhafter Polyneuropathien

	Therapie	Nebenwirkung
1. Stufe:	Physikalische Therapie (Wechselbäder etc.), allgemeine Maßnahmen (weites Schuhwerk), Lidocain-Gel 5% mehrmals tgl.	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	Übelkeit, Erbrechen, Allergie (selten)
3. Stufe:	Gabapentin 300 mg zur Nacht, alle 3 Tage um 300 mg erhöhen bis maximal 3 x 1200 mg <i>oder</i> Pregabalin 2 x 75 mg, nach 1 Woche auf 2 x 150 mg erhöhen, weitere Erhöhung auf 2 x 300mg nach einer weiteren Woche möglich <i>oder</i> Lamotrigin 25 mg abends, alle 5 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 2 x 200-300 mg tgl. <i>oder</i> Amitriptylin 25 mg zur Nacht, alle 2-3 Tage um 10-25 mg erhöhen bis 3 x 50 mg <i>oder</i> Nortriptylin 25 mg morgens, alle 2-3 Tage um 25 mg erhöhen bis 2-3 x 50 mg <i>oder</i> 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 <i>oder</i> 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.	

In manchen Fällen, wenn ein langsames Aufdosieren wegen heftiger akuter Schmerzen nicht vertretbar erscheint, sind stark wirksame Opiate oder Opioide erforderlich. Der Einsatz dieser Substanzen kann 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 möglichst engmaschiger Patientenkontakt.

Myopathien

Die Häufigkeit von Myopathien, die in jedem Stadium der Infektion auftreten können, liegt bei 1-2 %. Eine Übersicht über die wichtigsten Myopathien gibt Tabelle 7. 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.

Einige bei HIV-Patienten häufig eingesetzte Medikamente (DDI, Cotrimoxazol, Pentamidin, Sulfadiazin, Lipidsenker) können in seltenen Fällen eine akute Rhabdomyolyse mit Tetraparesen und massiven Anstiegen der Serum-CK-Aktivität verursachen. Besonders zu beachten ist, dass die Serumkonzentration der Statine unter PIs erhöht wird und damit das Risiko einer Rhabdomyolyse steigt (Hare 2002). Unter TDF kommt es häufig, besonders bei Patienten mit einer HBV- oder HBC-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 scheitert durch TDF eingeschränkt zu werden (Schmidt 2005).

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

Klinik

Unabhängig von Ätiologie und Form beginnt eine Myopathie sehr häufig mit muskelkaterähnlichen 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 Erhöhungen der Serum-CK-Aktivität sind im Laufe der HIV-Infektion häufig. Die Diagnose einer Myopathie erfordert allerdings das Auftreten von Muskelatrophie und Paresen sowie einen myopathischen Befund im Elektromyogramm. In diesen Fällen ist eine Muskelbiopsie indiziert, die dann auch die weitere diagnostische Zuordnung ermöglicht (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 (Espinoza 1991, 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 Feb 13;68(7):515-21. PMID: 17296917
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9272808>
- Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *AIDS* 2003; 17: 1094-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700465>
- Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft DNAA. Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur bei der HIV-Infektion. *Nervenarzt* 2000; 71: 442-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10919138>
- Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza C, et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in HIV infection. Distinction from Azidithymidine-induced myopathy. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 117-19.
- Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Neurology* 1998; 50:1041-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9566392>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15503108>
- Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-neftrivir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12410494>
- Obermann M, Katsrava Z, Esser S et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 2007, in press
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16519785>
- Pettersen JA, Jones G, Worthington C et al. Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006; 59: 816-824. <http://amedeo.com/lit.php?id=16634006>
- 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=15288403>
- 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 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2005, Boston. <http://www.retroconference.org/2005/cd/PDFs/827.pdf>
- Simpson DM, McArthur JC, Olney MD et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. *Neurology* 2003; 60: 1508-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12743240>
- Simpson DM, Estanislao L, Evans et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* 2004; 18: 1403-12. <http://amedeo.com/lit.php?id= 15199316>
- Simpson DM, Estanislao L, Broen SJ et al. An open-label pilot study of high-concentration capsaicin patch in painful HIV neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 299-306
- Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. *Am J Med* 1992; 92: 580-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=1580311>
- 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

34. HIV und psychiatrische Erkrankungen

Susanne Tabrizian und Oliver Mittermeier

Psychiatrische Erkrankungen sind bei HIV-Patienten häufig. Abhängig vom Stadium und der Studienpopulation variieren die Angaben zur Prävalenz allerdings erheblich. Klar ist jedoch, dass mehrere Faktoren für die hohe Komorbidität relevant sind: Psychiatrische Erkrankungen selbst, wie z. B. Drogenmissbrauch, erhöhen das Risiko, sich mit HIV zu infizieren. Darüber hinaus ist HIV ein neurotropes Virus, und es wird vermutet, dass die Infektion von Mikroglia-Zellen über die Ausschüttung von Neurotoxinen zu neuronalen Schädigungen führt. Aber auch opportunistische Erkrankungen und einige antiretrovirale Medikamente können zu psychischen Störungen führen. Auch weil diese die Compliance beeinträchtigen, sind frühzeitige Diagnostik und Therapie von großer Bedeutung (Angelino 2001).

Depression

Die Depression ist die häufigste psychiatrische Diagnose bei HIV-Patienten, die Prävalenz reicht bis zu 40 % (Angelino 2001). Sie ist eine schwerwiegende Erkrankung mit ernststen Komplikationen: Bis 15-20 % aller Patienten mit wiederholten depressiven Episoden sterben an einem Suizid; weitere Komplikationen sind berufliche, familiäre oder soziale Probleme (Low-Beer 2000).

Eine Depression stört alle lebenswichtigen Funktionen und kann massive Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. Sie ist gekennzeichnet durch gedrückte Stimmung, Antriebslosigkeit und Interessenverlust. Die Patienten empfinden keine Freude an Dingen, die ihnen sonst Spaß machen, fühlen sich krank, ohne Schwung oder haben Befürchtungen, dass ihnen Schlimmes zustoßen könne. Auch Selbstvorwürfe, das Gefühl von Wertlosigkeit und Schuldgefühle sind häufig (Angelino 2001). Hinzu kommen vegetative Symptome wie Appetitlosigkeit und Schlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen oder auch deutlich vermehrtem Schlaf. Weitere somatische Symptome sind Schmerzen oder Schwindel. Oft schwankt die Intensität der Symptome im Tagesverlauf – mit einem Morgentief und einer Besserung gegen Abend. Zusätzlich kommen Störungen der Konzentrations- und Merkfähigkeit vor, die bis hin zum Bild einer Demenz reichen können. Die Ausprägung dieser Symptome variiert sehr stark, die Diagnose ist oft schwierig. Aber bereits zwei einfache Fragen können wertvolle Hinweise geben:

1. Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen niedergeschlagen, depressiv oder hoffnungslos gefühlt?
2. Haben Sie in den letzten zwei Wochen wenig Interesse oder Spaß an Aktivitäten gehabt, die Ihnen sonst Spaß machen?

Diese beiden Fragen werden von der U.S. Preventive Services Task Force als Screening-Fragen in der ärztlichen Versorgung empfohlen. Wenn mindestens eine der beiden Fragen bejaht wird, wird weitere Diagnostik empfohlen (Pignone 2002). Dieses Screening kann noch entscheidend verbessert werden, wenn die Frage nach erwünschter Hilfestellung hinzugefügt wird: „Ist dies etwas, bei dem Sie sich Hilfe wünschen würden?“ erhöht die diagnostische Genauigkeit signifikant (Arroll 2005).

Hier sollten dann folgende Kriterien nach ICD-10 erfragt werden:

- a) *deprimierter Affekt (s.o.)*
- b) *Interessenverlust (s.o.)*
- c) *Müdigkeit oder Antriebsminderung*
- d) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
- e) Appetitlosigkeit oder gesteigerter Appetit
- f) Unschlüssigkeit bei Entscheidungen, vermindertes Konzentrations- oder Denkvermögen
- g) Vermindertes Selbstvertrauen / Selbstwertgefühl
- h) Schuldgefühle oder das Gefühl von Wertlosigkeit
- i) Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
- j) Suizidgedanken bis zu einem Ausführungsplan oder tatsächlichem Suizidversuch, Selbstverletzung

Eine Therapieindikation besteht immer dann, wenn die Symptome länger als zwei Wochen anhalten und mindestens zwei der drei ersten Kriterien und zusätzlich mindestens eins der anderen Kriterien für den Patienten zutreffen.

Alle Symptome können auch als Trauerreaktion oder als reaktive Depression nach einem belastenden Lebensereignis auftreten. Eine medikamentöse Therapie ist dann zunächst nicht indiziert. Hält die Störung jedoch über einen unverhältnismäßig langen Zeitraum – mehrere Wochen – an, kann eine Depression ausgelöst worden sein, die therapiert werden sollte (Ebert 2001). Eine Therapieindikation besteht natürlich auch bei Suizidalität: HIV-Patienten sind gefährdeter als nicht Infizierte. Die höchste Rate der Suizide besteht etwa ein bis zwei Jahre nach Diagnose der HIV-Infektion. Insgesamt ist die Suizidrate jedoch gesunken, am ehesten als Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten (Einsiedel 2001).

Therapie

Die Therapie einer Depression basiert auf zwei Säulen: Der medikamentösen und der Psychotherapie, wobei hier auf letztere nicht näher eingegangen werden kann. Die medikamentöse Therapie HIV-infizierter Patienten unterscheidet sich nicht von der anderer Patienten (Himmelhoch 2005). Sie sollte Teil eines Gesamttherapieplanes sein und gliedert sich in Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe. Therapieziel ist die Vollremission. Nach dem Abklingen depressiver Symptome sollte sechs Monate weiterbehandelt werden. Zum Ende sollte die Medikation über Wochen schrittweise ausgeschlichen werden. Die Wahl des Antidepressivums (AD) richtet sich nach erwünschten (z. B. sedierend vs. nicht-sedierend), und unerwünschten Wirkungen. Wichtig sind vorangegangene Therapien: Was schon einmal geholfen hat, wirkt auch wieder (Ebert 2001).

Patienten sollten wissen, dass mit einem Wirkungseintritt erst nach etwa zwei Wochen zu rechnen ist, Nebenwirkungen dagegen schon früher auftreten können. Von einem Nichtansprechen kann ausgegangen werden, wenn sich – bei ausreichender Dosierung – nach 4-6 Wochen kein Therapieerfolg einstellt (Benkert 2003). Es sollte dann auf ein Antidepressivum einer anderen Wirkstoffgruppe ausgewichen werden. Auch dann muss mit einer Wirklatenz von zwei bis vier Wochen gerechnet

werden. Daher ist schon zu diesem Zeitpunkt eine Augmentation, also eine Zusatzmedikation mit z. B. Lithium oder Schilddrüsen-hormonen bezeichnet – zu erwägen, da sie schon früher wirkt. Sinnvoll kann auch die Kombination zweier Antidepressiva sein. Die Kombinationstherapie oder eine Augmentation gehören aber in die Hände eines erfahrenen Psychiaters. Ohne mehrjährige psychiatrische Erfahrung sollte man sich auf drei bis vier Medikamente beschränken, um Nebenwirkungen und Therapieeffekte besser zu überblicken.

Aktuell gibt es eine lebhafte Debatte über die Wirksamkeit antidepressiver Substanzen, angestoßen durch eine Metaanalyse, die zeigte, dass Antidepressiva, insbesondere bei leichteren Depressionen, nicht wirksamer seien als Placebo (Kirsch 2008). Auch diese Studie wird kritisiert – nur vier Wirkstoffe untersucht, eines davon vom Markt, unzulässige Verallgemeinerung auf alle Antidepressiva, zu kleine Anzahl der eingegangenen Studien (Fritze 2008). Was bleibt, ist der Effekt, dass je schwerer die Depression, desto höher die Wahrscheinlichkeit der Wirkung einer antidepressiven Medikation. Antidepressiva sind also sicherlich keine Allheilmittel oder Life-Style-Medikamente und sollten nur bei klarer Indikation eingesetzt werden.

Selektive Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, Tabelle 1) gelten bei HIV-Patienten als Mittel der ersten Wahl, da sie gut wirksam und nebenwirkungsarm sind. Eine langsame Aufdosierung verringert die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen.

In der letzten Zeit gab es Berichte über Zusammenhänge zwischen SSRI und Suiziden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig und auch nicht einfach auf Erwachsene übertragbar: In den meisten Ländern ist die Anzahl der Selbstmorde trotz vermehrter SSRI-Verordnungen Auch ist es schwer, in Studien einen Effekt von Medikation auf die Suizidrate zu zeigen. Suizid ist – auch bei depressiven Patienten – eher selten und insbesondere bei kurzer Studiendauer nur schwer statistisch zu erfassen.

Das Suizidrisiko für Erwachsene scheint derzeit durch SSRI nicht erhöht – Langzeitstudien werden letzte Klarheit bringen (Gunnel 2004, Isacson 2005). Dennoch sollten Behandler aufmerksam für eine mögliche Suizidgefährdung von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen sein. Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann unabhängig von der Medikation das Risiko für einen Suizid erhöht sein (Hegerl 2007). Neben kurzfristigen Wiedervorstellungen bzw. einer stationären Aufnahme kann eine Kombination z. B. mit einem Benzodiazepin sinnvoll sein.

Tabelle 1. Selektive Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) *

Wirkstoff (Handelsname)	Dosierung / Tag (generell 1 x tgl.)	a) Interaktionen mit ART b) Bewertung / Hinweise c) ausgewählte Nebenwirkungen
Citalopram (Cipramil [®] , Sepram [®])	20 mg morgens, therapeutisch wirksam sind 20-60 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Citalop.-Spiegel b) wirksam, verträglich, nicht-sedierend c) Anfangs Diarrhoe, Inappetenz, Übelkeit. Potenzprobleme
Fluoxetin (Fluctin [®] , Prozac [®] , Fluoxetin-ratiopharm [®])	10 mg morgens für 2-3 Tage, dann 20 mg	a) Spiegel von APV, DLV, EFV, IDV, LPV, NFV, RTV und SQV werden erhöht. NVP senkt Fluoxetin-Spiegel b) antriebssteigernd c) s.o.
Fluvoxamin (Fevarin [®] , Fluvoxamin-neuraxpharm [®])	50 mg morgens, nach 3-4 Tagen Dosis erhöhen auf 100-200 mg	a) Spiegel von APV, DLV, EFV, IDV, LPV, NFV, RTV und SQV werden erhöht. NVP senkt Fluoxetin-Spiegel b) potenter Inhibitor von CYP1A2 c) s. o.
Paroxetin (Seroxat [®] , Tagonis [®])	10 mg morgens über 2-3 Tage, therapeut. wirksam sind 20 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Par.-Spiegel b) teilweise leicht sedierend, Gabe zur Nacht möglich c) s. o.
Sertralin (Gladem [®] , Zoloft [®])	25-50 mg morgens, niedrigste wirksame Dosis 50 mg, maximal 150 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Sertralin-Spiegel b) Nicht sedierend. Bei Agitiertheit oder Schlafstörungen Kombination mit Benzodiazepin möglich – gilt für alle SSRI c) s. o.

*Achtung: Alle SSRI sollten nicht mit Monoaminoxidashemmern (MAOH) wie z. B. Moclobemid (Aurorix[®]) kombiniert werden. Bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist meist eine Dosisanpassung erforderlich (Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001)

Trizyklische Antidepressiva (TZA)

TZA sind wirksame und bei HIV-Patienten gut untersuchte Medikamente (Tabelle 2). Sie verursachen jedoch häufig anticholinerge Nebenwirkungen: Harnverhalt und Engwinkelglaukom sind Kontraindikationen. Vorsicht ist bei Störungen des kardialen Reizleitungssystems geboten. TZA haben eine geringere therapeutische Breite als SSRI. Es sollten, wenn möglich, Serum-Spiegel bestimmt werden.

Andere Medikamente / Therapien

Für eine Reihe weiterer wirksamer Antidepressiva (Tabelle 3) liegen nur wenige Erfahrungen bei HIV-Patienten vor. Dazu gehören das noradrenerg und serotonerg wirksame Mirtazapin (hier wurden bisher im Gegensatz zu SSRI/TZA keine sexuellen Funktionsstörungen beobachtet), das aber nicht mit einem Proteinase-Inhibitor (PI) kombiniert werden darf. Unter Mirtazapin kann es drüber hinaus zu einer signifikanten Gewichtszunahme kommen – zehn Kilogramm in sechs Monaten sind nicht ungewöhnlich. Es ist aber ein sehr gut schlafanstoßendes, beruhigendes Anti-

depressivum. Der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin wird im Allgemeinen sehr gut vertragen, auf hohe Blutdruckwerte muss geachtet werden. Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmer Reboxetin, ist in der Therapie HIV-infizierter Patienten besonders interessant, da er nicht über das Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert wird (Carvalho 2003).

An pharmakologischen Veränderungen schon bekannter Antidepressiva wird geforscht: Lösungen zur i.v. Gabe mit schnellerem Wirkeintritt oder SSRI, die nur noch einmal wöchentlich genommen werden müssen. (Norman 2004). Erhältlich auf dem deutschen Markt ist mit Escitalopram schon ein Enantiomer des Citaloprams. Es ist potenter als das Razemat – das Gemisch der Enantiomere – und kann daher etwa um die Hälfte niedriger dosiert werden. Interaktionen mit dem ebenfalls über das CYP3A4 metabolisierte Ritonavir sind dabei klinisch nicht relevant (Gutierrez 2003).

Keines dieser neuen Medikamente ist jedoch ein Allheilmittel, und es gilt weiter, insbesondere bei begrenzter psychiatrischer Erfahrung: Lieber wenige Medikamente gut kennen und einsetzen als alle auszuprobieren.

Tabelle 2. Trizyklische Antidepressiva

Wirkstoff (Handelsname[®])	Dosierung /Tag	a) Interaktionen mit ART b) Bewertung / Hinweise c) ausgewählte Nebenwirkungen
Amitriptylin (z. B. Saroten [®] , Laroxy [®] , Novoprotect [®] , Amineurin [®])	Initial 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg oder 2 x 75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Amitriptylin-Spiegel b) Sedierend, bei Schlafstörungen vorteilhaft. Gewichtszunahme, Obstipation – können therapeutisch genutzt werden c) Delirante Syndrome bei schneller Dosierung
Clomipramin (Anafranil [®] , Hydiphen [®])	3 Tage 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50-75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Clomipramin-Spiegel b) anfangs Agitiertheit möglich, dann evtl. Kombination mit Benzodiazepin, sonst s. o. c) sehr gut bei chronischen Schmerzen
Doxepin (Aponal [®] , Sinquan [®])	Initial 3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg oder 3 x 75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Doxepin-Spiegel b) wie oben c) oft orthostatische Hypotonie
Imipramin (Tofranil [®] , Pryleugan [®])	3 Tage 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg bis 3 x 75 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Imipramin-Spiegel b) wie oben c) besonders zu Beginn anticholinerge NW

Weitere Literatur bei Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001

Zusätzlich bestehen nicht-medikamentöse Therapieoptionen wie der kontrollierte Schlafentzug: Hier muss der Patient die Nacht wach bleiben; bei etwa der Hälfte kommt es so am nächsten Tag zu einer deutlichen Symptomreduktion – leider nur bis zum nächsten Nachtschlaf. Wiederholt kann der Schlafentzug aber die Dauer einer depressiven Episode verkürzen. Auch Lichttherapie, besonders bei saisonaler

Depression, und – bei Therapieresistenz – in spezialisierten Zentren die so genannte Elektro-Krampf-Therapie sind denkbare Optionen. Für HIV-Patienten sind dazu bislang keine Daten bekannt. Es existiert aber eine kleine Untersuchung, die einen antidepressiven Effekt von Ausdauersport bei HIV-Patienten dokumentiert (Neidig 2003). Eine Option, die wahrscheinlich nicht oft genug genutzt wird: Dreimal in der Woche eine halbe Stunde joggen ist gut antidepressiv wirksam.

Tabelle 3. Andere Antidepressiva

Wirkstoff (Handelsname [®])	Dosierung /Tag	a) Interaktionen mit ART b) Bewertung / Hinweise c) ausgewählte Nebenwirkungen
Mirtazapin (Remergil [®])	Initial 15 mg zur Nacht Erhaltungsdosis 30 - 45 mg	a) nicht mit PI kombinieren. b) sedierend (gut bei Schlafstörungen), oft Gewichtszunahme, keine sex. Dysfunktion c) cave: Nicht bei Leukopenie!
Reboxetin (Edronax [®])	Initial 2 bis 4 mg Erhaltungsdosis 8-12 mg Dosishalbierung (2 x 2 mg) bei Leber/-Niereninsuffizienz	a) nicht bekannt b) nicht sedierend c) trockener Mund, Schlafstörungen, Schwitzen, Tremor und Harnverhalt.
Venlafaxin (Trevilor [®])	Initial 37,5 mg morgens, bei Verträglichkeit rasch aufdosieren, 2 x tgl. Gabe Erhaltungsdosis 75 bis maximal 375 mg	a) LPV/r, RTV erhöhen Venlafaxin Spiegel b) retardiertes Präparat wählen, da weniger NW. Zulassung auch bei Angststörungen c) initial häufig gastrointestinale NW. RR ↑, allerg. Hautreaktionen, verzögerte Ejakulation

Weitere Literatur bei Angelino 2001, Benkert 2003

Psychotische Störungen

Der Begriff *psychotisch* bezeichnet in erster Linie das Auftreten von Wahnphänomenen oder ausgeprägten Halluzinationen, wobei typischerweise keine Krankheitseinsicht besteht. Die Prävalenz psychotischer Erkrankungen bei HIV- bzw. AIDS-Patienten wird sehr unterschiedlich angegeben, sie schwankt zwischen 0,2 und 15 % (Sewell 1996). Grundsätzlich kann man zwei Formen unterscheiden:

Primäre psychotische Störungen

Psychosen, die unabhängig von der HIV-Infektion auftreten, sind eigenständige Krankheiten. Hierzu zählen die Schizophrenie, akute vorübergehende psychotische Störungen und wahnhaftige Störungen. Zu den typischen Symptomen zählen Wahnphänomene, Halluzinationen, desorganisierte Sprachäußerungen und desorganisiertes oder katatonisches Verhalten. Ätiopathogenetisch wird eine multifaktorielle Genese - das so genannte Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell - angenommen. Dieses Modell beschreibt, dass genetische und psychosoziale Faktoren eine Prädisposition bzw. erhöhte Vulnerabilität für psychotische Dekompensationen bedingen

können. So kann die Infektion mit einem neurotrophen Virus wie HIV eine bereits vorbestehende Psychose auslösen (Einsiedel 2001).

Organische psychotische Störungen

Hauptmerkmale einer organischen psychotischen Störung sind ausgeprägte Halluzinationen oder Wahnphänomene. Sie stehen ursächlich mit einer organischen Erkrankung in Zusammenhang, bei HIV können dies opportunistische Infektionen des ZNS, zerebrale Lymphome, HIV-Enzephalopathien sein. Auch antiretrovirale Medikamente können psychotische Symptome auslösen (Foster 2003). Daher gehört bei neu auftretenden psychiatrischen Symptomen auch eine Medikamentenanamnese (kurz zurückliegende Änderungen?) zur Diagnostik.

Wahnphänomene können verschiedene Themen beinhalten, wie körperbezogene Wahnideen, Größenwahn, religiöser Wahn und am häufigsten Verfolgungs- oder Beeinträchtigungswahn. Erkrankungen, die subkortikale Strukturen oder Temporallappen betreffen, gehen häufiger mit Wahn einher als andere. Bei Halluzinationen kann jede Sinnesmodalität (akustisch, optisch, olfaktorisch, gustatorisch oder taktil) betroffen sein.

Patienten mit bisher unbekannter HIV-Infektion können psychiatrische Akutsymptome in Folge einer HIV-assoziierten Enzephalopathie, aber auch als Ausdruck einer opportunistischen ZNS-Infektion wie z. B. der zerebralen Toxoplasmose entwickeln. Bei allen akuten Psychosen sollte daher umgehend ein MRT (sensitiver als CT!) und eine Liquor-Diagnostik veranlasst werden. Der psychische Befund zeigt keine HIV-spezifischen psychopathologischen Symptome (Röttgers 2000).

Therapie

Während bei den organischen Psychosen ganz die Therapie der ursächlichen Erkrankung im Vordergrund steht, umfasst die Behandlung bei den primären psychotischen Störungen – ausgehend von einer multifaktoriellen Genese – eine Kombination aus medikamentöser Therapie, psychotherapeutischen, psychoedukativen und sozialpsychiatrischen Interventionen.

In der Akutbehandlung primär psychotischer Störungen steht dabei die symptomatische neuroleptische Therapie im Vordergrund. Sie sollte bei HIV-Patienten besonders vorsichtig und zunächst in niedrigen Dosen eingeleitet werden (Ferber 2002), da eine Störung der Blut-Hirnschranke und somit eine erhöhte Nebenwirkungsrate zu erwarten ist: Start low, go slow!

Eine akute, organisch bedingte Psychose spricht meist gut auf Haloperidol 5 mg p.o. oder i.m. an. Zur zusätzlichen Sedierung bei Erregungszuständen eignen sich Benzodiazepine. Bei eher aggressivem Verhalten ist Diazepam 5 bis 10 mg p.o. (auch i.m.), bei ängstlich-angespannten Patienten eher Lorazepam (z. B. Tavor[®] 2,5 mg expidet) indiziert. Im Verlauf ist eine Umstellung auf ein so genanntes atypisches Neuroleptikum (siehe unten) empfehlenswert.

Auch bei weniger akuten symptomatischen Psychosen und bei primären komorbiden psychotischen Störungen sind atypische Neuroleptika (NL) auf dem Vormarsch: Atypische Neuroleptika verursachen keine bzw. weniger extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) als typische NL. Sie bieten darüber hinaus Vorteile bei Therapieresistenz und der so genannten Negativsymptomatik (Antriebsstörung,

sozialer Rückzug, Anhedonie, Affektverflachung und sprachliche Verarmung). Wegen des geringeren EPMS-Risikos kann die Behandlung mit atypischen NL die Compliance verbessern. Bei unzureichender Wirksamkeit sollte nach ca. 4 Wochen auf ein anderes atypisches NL umgesetzt werden.

Therapie psychiatrischer Akutsituationen

Das Wichtigste: Deeskalation durch "talking down", versuchen, mit dem Patienten in Kontakt zu bleiben, ihn ernst zu nehmen und nicht unter Druck zu setzen. Sollten Zwangsmaßnahmen notwendig werden, entschlossen und ruhig handeln und den Patienten stets über geplante Maßnahmen informieren.

Tabelle 4. Atypische Neuroleptika

Wirkstoff (Handels- name)	Dosierung/Tag	a) ART und Plasmaspiegelveränderungen b) Bewertung / Hinweise c) ausgewählte Nebenwirkungen
Amisulpirid (Solian [®])	Auf 2 Einnahmen verteilt Positivsymptomatik: 400-800 mg Negativsymptomatik: 50-300 mg Erhaltung: 200-400 mg	a) keine Interaktionen zu erwarten b) renale Ausscheidung, daher günstig bei vorbestehender Leberschädigung c) EPMS bei > 400 mg/d möglich, aber gering ausgeprägt
Clozapin (Leponex [®])	nur mit schriftlich genehmigter Verschreibungsberechtigung Beginn mit 6,25-12,5 mg, alle 1-2 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 600 mg. Erhaltung: 1-400 mg	Wegen der Gefahr einer Agranulozytose (1-2 %) bei HIV-Patienten eher ungeeignet. b) einziges atypisches NL mit Bedeutung bei schizophrener Therapieresistenz und nicht-tolerierbaren EPMS. c) Agranulozytose; Sedierung, Senkung der Krampfschwelle; deutliche Gewichtszunahme und Hyperglykämien möglich.
Olanzapin (Zyprexa [®])	Anfangsdosis 5 mg zur Nacht Erhaltungsdosis 5-20 mg Wenn tagsüber Sedierung erwünscht: Verteilung auf 2-3 Dosen	a) keine Interaktion mit PIs b) gute antipsychotische Wirksamkeit auch bei HIV-Patienten. Wenig EPMS bei < 20 mg. NW wie Sedierung und/oder Gewichtszunahme (dosisabhängig) sind nutzbar. c) 1-10 %: EPMS, Schwindel, Orthostase, Transaminasenanstieg. Cave: Hyperglykämie möglich!
Quetiapin (Seroquel [®])	mit 25 mg beginnen langsame Aufdosierung auf 300-450 mg verteilt auf zwei Einnahmen	a) cave: Kontraindikation bei Gabe von Ritonavir, Makroliden und Ketoconazol. b) keine Studien bei HIV-Patienten bekannt. c) häufig (>10 %) Sedierung, Schwindel. Gelegentlich orthostatische Dysregulation, Transaminasenanstieg, Gewichtszunahme. Cave: Leukopenie

Tabelle 4. Atypische Neuroleptika

Wirkstoff (Handels- name)	Dosierung/Tag	a) ART und Plasmaspiegelveränderungen b) Bewertung / Hinweise c) ausgewählte Nebenwirkungen
Risperidon (Risperdal®)	langsames Aufdosieren über 1 Woche von 0,5-2 mg auf Erhaltungsdosis: 4-6 mg auf 2 Einnahmen verteilt bei Leber- oder Nieren- insuffizienz 4 mg nicht überschreiten!	a) NRTIs erhöhen Risperidon-Plasmaspiegel b) gute antipsychotische Wirksamkeit. Dosisabhän- gige EPMS: bis 6 mg selten. Studien bei HIV-Patienten liegen vor. Keine Blutbildverände- rungen, keine erhöhte Krampffneigung. Als einzi- ges atypisches NL auch als Depotpräparat c) orthostatische Hypotonie (v. a. zu Beginn und bei höheren Dosen) - langsam aufdosieren!
Ziprasidon (Zeldox®)	mit 2 x 20 mg beginnen Steigerung auf Maximal- Dosis 2 x 80 mg inner- halb von 4 Tagen möglich i.m.-Gabe mit kurzer Wirklatenz möglich (z. B. bei psychomotorischer Erregung)	a) nicht untersucht b) bisher keine Studien bei HIV-Patienten. Kon- traindikationen: QT-Verlängerung, HRST, Myo- kardinfarkt. Keine höheren EPMS-Raten als unter Plazebo. Nur minimale Gewichtszunahme. Kurzwirksame i.m.-Gabe möglich c) cave: QTc-Verlängerung! > 1 %: Schwindel, Hypotension, Sedierung

EPMS = extrapyramidale Störungen

Einsichtsfähigkeit und Einwilligungsfähigkeit

Es sollte geprüft werden, ob der Patient in der Lage ist, die Bedeutung und Tragweite der vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu beurteilen und ihnen zuzustimmen. Folgende Fragen können hilfreich sein:

- Hat der Patient Einsicht in die Natur seiner Situation und seiner Krankheit?
- Kann der Patient die Tragweite und die Konsequenzen bei Unterlassen des Eingriffs erfassen?
- Kann der Patient die Argumente, die dafür oder dagegen sprechen, abwägen?

Liegen Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit vor, so hat der Arzt die Ablehnung einer Behandlung auch bei bestehender vitaler Gefährdung (z. B. beginnender Hirndruck) zu respektieren. Liegt allerdings ein akut lebensbedrohlicher Zustand vor (z. B. Bewusstlosigkeit bei zunehmendem Hirndruck), so darf und muss der Arzt nach dem aktuellen Stand ärztlicher Heilkunst handeln, auch ohne die Einwilligung des Patienten.

Kann der Eingriff noch etwas aufgeschoben werden, so ist eine Betreuung oder Eilbetreuung zu erwirken, die mit geringem Zeitaufwand (Fax, Telefon) beim zuständigen Vormundschaftsgericht beantragt wird.

Tabelle 5: Notfalltherapie (nach: Benkert 2003)

Diagnosen	Psychopharmakotherapie
Erregungszustand bei akuten Psychosen	Haloperidol 5-10 mg p.o. oder i.m. (1-2 Amp.). Wiederholung nach 30 min möglich, maximal 50 mg in 24 Std. Cave: Frühdyskinesien - dann 2,5-5 mg (1/2-1 Amp.) Biperiden (Akinethon®) i.v. oder i.m.
Erregung und Aggressivität bei Manie	Zusätzlich kombinieren mit: Lorazepam bei Angst-Komponente: z. B. Tavor® 2,5 mg expidet p.o.; auch i.v.; Aufdosierung bis 10 mg/Tag (stationär) oder
Akute Intoxikationen bzw. Rausch nach psychotropen Pharmaka	Diazepam, wenn Sedierung nötig: 10 mg p.o. oder i.m. oder i.v. Wiederholung nach 30 min möglich. Maximal 40-60 mg parenteral bzw. 60-80 mg oral (stationär). Cave: Hypotonie, Atemdepression ggf. zusätzlich "niedrigpotente Neuroleptika": Levomepromazin (Neurocil®): starke Sedierung; 25-50 mg i.m. (1-2 Amp.) oder oral (Tropfen/Tabletten). Maximal 200 mg in 24 Std. (stationär) Cave: Hypotonie, Kollaps; keine i.v.-Applikation! oder Melperon (Eunerpan®): nicht anticholinerg, daher gut kardial verträglich. 50-100 mg p.o. oder i.m. (1-2 Amp.) Aufdosierung bis auf 300 mg/Tag (stationär). Cave: keine i.v.-Applikation!
Delir bei organischer Grunderkrankung	primäre Behandlung der Grundkrankheit, ggf. zusätzlich Melperon (Eunerpan®) 50-100 mg zur Sedierung oder Haloperidol (v.a. bei psychotischer Symptomatik) 2-5 mg p.o. oder i.m.
Medikamentös induziertes Delir (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, selten EFV)	Absetzen des Pharmakons, ggf. Melperon (Eunerpan®) 50-100 mg zur Sedierung oder Haloperidol 2-5 mg p.o. oder i.m. stationär ggf. Clomethiazol (Distraneurin®) 2 Kps. alle 2 h bis max. 20 Kapseln/Tag. Cave: Atemdepression, bronch. Hypersekretion

Literatur

1. Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with HIV. CID 2001; 33: 847-56.
2. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, Fishman T, Gunn J. E ffect of the addition of a "help" question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. BMJ 2005; 331:884. <http://amedeo.com/lit.php?id=16166106>
3. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003.
4. Berzowski H. Juristische Aspekte des psychiatrischen Notfalls. psycho25(1999), Sonderausgabe III/99, 125-32
5. Carvalhal AS, de Abreu PB, Spode A, Correa J, Kapczinski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 421-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12716244>
6. Ebert D. Psychiatrie systematisch 4. Auflage - Bremen UNI-MED, 2001.
7. Einsiedel RW von, Berger T, Weisbrod M, Unverricht S, Hartmann M. HIV-Patienten mit psychiatrischen Krankheiten. Behandlungsstrategien und Medikamenteninteraktionen. Nervenarzt 2001; 72: 204-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11268765>
8. Farber EW, Mc Daniel JS. Clinical management of psychiatric disorders in patients with HIV disease. Psychiatr Q 2002; 73: 5-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=11780597>
9. Foster R, Olajide D, Everall IP. Antiretroviral therapy-induced psychosis: case report and brief review of the literature. HIV Med 2003; 4:139-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=12702135>
10. Fritze J, J Aldenhoff, F Bergmann et al. Wirksamkeit von Antidepressiva Stellungnahme zu Irving Kirsch für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)
11. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. BMJ 2004; 329: 34-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15231620>
12. Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. Clin Ther 2003; 25: 1200-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12809966>
13. Heggerl U. Antidepressants and suicidality: Risk-benefit analysis. Nervenarzt 2007; 78:7-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=16791547>
14. Himmelhoeh S, Medoff DR. Efficacy of antidepressant medication among HIV-positive individuals with depression: a systematic review and meta-analysis. AIDS Patient Care STDS 2005;19:813-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=16375613>
15. Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. Acta Psychiatr Scand 2005; 111:286-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=15740464>
16. Kirsch I, Deacon BJ, Hueto-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration PLoS Med. 2008 Feb;5(2):e45. <http://amedeo.com/lit.php?id=18303940>
17. Low-Beer S, Chan K, Hogg RS, et al. Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. J AIDS 2000; 23: 295-301. <http://amedeo.com/lit.php?id=10836751>
18. Neidig JL, Smith BA, Brashers DE. Aerobic exercise training for depressive symptom management in adults living with HIV infection. J Assoc Nurses AIDS Care 2003; 14: 30-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12698764>
19. Norman TR, Olver JS. New formulations of existing antidepressants. CNS Drugs 2004; 18: 505-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=15182220>

20. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: Recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 765-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=12020146>
21. Röttgers HR, Weltermann BM, Evers S, Husstedt IW. Psychiatrische Akutsymptomatik als Erstmanifestation einer HIV-Infektion. *Nervenarzt* 2000; 71: 404-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10846717>
22. Sewell D. Schizophrenia and HIV. *Schizophr Bull* 1996; 22: 465-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=8873297>

35. Sexuelle Dysfunktion bei HIV/AIDS

Christoph Mayr

Allgemeines

Sexuelle Dysfunktion ist bei HIV-Patienten häufig. Nach einem kürzlich veröffentlichten Review sämtlicher relevanter Studien der letzten Jahre liegen die durchschnittlichen Prävalenzen der sexuellen Dysfunktion bei 51 %. An erektiler Dysfunktion litten 46 %, reduzierter Libido 44 %, und an Ejakulationstörungen immerhin noch 39 % aller HIV-Patienten (Collazos 2007).

Viele Faktoren beeinflussen die sexuelle Funktion und das sexuelle Erleben. Dem Alter wird dabei eine prinzipielle 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), Dyslipidämie und Hypertonie (>130/85 mmHg) gekennzeichnet ist. Zwischen MS und ED besteht eine eindeutige Assoziation, wobei die ED sogar als prädiktiver Marker für das metabolische Syndrom gilt (Shabsigh 2005).

Begriffsdefinition

Die erektile Dysfunktion oder Impotentia coeundi ist definiert als „die andauernde oder 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 Triebs 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 Fälle eine organische Ursache mitbedingend vorliegt und diese in 50 % ausschließlich organischer Natur 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 (s.a. 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 zunehmen. 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.

Risikofaktoren/Komorbidität: Bei HIV-Patienten häufige ED-Risikofaktoren sind übermäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum bzw. das Rauchen. Stoffwechselstörungen (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) 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.

Medikamente: Viele Arzneimittel haben einen negativen Einfluss v. a. auf Libido und Erektionsfähigkeit (Tabelle 1). Auch antiretrovirale Substanzen sind mit SD assoziiert, wobei Dauer und Kombinationstherapie forcierend wirken. In einer standardisierten 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 (Colson 2002, Schrooten 2001, 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	Tranquillizer
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. Während unter PI-haltigen Therapien der Testosteron-Spiegel signifikant höher lag, war dies unter NNRTIs für 17 β -Östradiol der Fall. Demgegenüber fand Lallemand (2002) in einer standardisierten Befragung von 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. Eine 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).

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, Phormakokavernosographie), und neurophysiologische Verfahren (z. B. Sphinkter- und N. pudendus-EMG) bleiben dem urologischen Spezialisten vorbehalten.

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	Urin-Status

Therapie der sexuellen Dysfunktion

Die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren: Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) haben die Therapie der ED erheblich verbessert. Sie sind einfach einzunehmen, wirksam und verträglich (Waldkirch 2005). PDE-5-Inhibitoren müssen allerdings, von wenigen und zeitlich begrenzten Ausnahmen bei einigen Privatkassen abgesehen, von den Patienten selbst bezahlt werden. Alternative Verfahren wie die intrakavernöse Schwellkörperautoinjektion oder die intraurethrale Applikation vasoaktiver Prostaglandine sind damit eindeutig in den Hintergrund getreten. Auch chirurgische Interventionen spielen heute keine Rolle mehr.

Für HIV-Behandler ist es 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 sollten darüber informiert werden. Insbesondere bei geboosterten PIs immer mit einer niedrigen Dosis beginnen! Konkret empfehlen wir eine Mini-Testdosis (z. B. eine 1/4 Tablette von Sildenafil 50 mg). Diese reicht schon bei vielen Patienten, kann dann aber, bei fehlenden Nebenwirkungen, je nach Erfolg auch gesteigert werden. Es gibt aber auch Patienten, die überhaupt keinen Effekt erzielen (mehrjährige 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 Herz-Kreislauf-Dysregulationen mit therapieresistenten Hypotonien kommen kann.

Sexuelle Aktivität kann das kardiovaskuläre System belasten. Im Zweifelsfall ist es ratsam, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine instabile Angina pectoris auszuschließen (Deutsche Gesellschaft für Urologie 2001).

Apomorphin, ein zentral wirksamer Dopaminrezeptoragonist, ist deutlich weniger wirksam und kaum noch von Bedeutung. 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 dif-fusa) 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.

PDE-5-Inhibitoren

Sildenafil (Viagra®): wurde als erster PDE-5-Inhibitor zugelassen. Es ist in einer Dosierung von 25, 50 und 100 mg erhältlich. Der Wirkeintritt liegt bei 12-40 Minuten (im Mittel 25), kann aber durch die Einnahme einer fettreichen 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. Der Wirkungseintritt wird nach ca. 15-30 Minuten erreicht, die maximale Plasmakonzentration nach durchschnittlich 60 min. Die klinische 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 von Patienten mit gleichzeitiger antihypertensiver Therapie wirksam und verträglich. Als Nebenwirkungen sind – ähnlich wie bei Sildenafil – Cephalgien (10-21 %), Hautrötung (5-13 %), Dyspepsie (1-6 %) sowie Rhinitis (9-17 %) zu erwähnen.

Tadalafil (Cialis®): wurde ebenfalls im Jahre 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. Neuerdings weisen einige Studien bei MSM auf die Korrelation von Drogeneinnahme, Einnahme von PDE-5-Inhibitoren und riskantem Sexualverhalten hin (Swearingen 2005, Jackson 2005, Spindler 2006).

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 der Depotinjektion liegen in den gleichmäßigeren Serumkonzentrationen. Es sei darauf hingewiesen, dass durch die Testosteron-Gabe ein Carcinoma in situ der Prostata im Wachstum gefördert wird. 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

- Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Rev* 2007;9:237-45. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18219367>
- 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18018764>
- Asboe D, Catalan J, Mandaila 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17851990>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416833>
- 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>
- Colson AE, Keller MJ, Sax PE et al. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J Acquir. Im. Defic. Syndr.* 2002; 30:27-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12048360>
- Cove J, Petrak J. Factors associated with sexual problems in HIV-positive gay men. *Int. J. STD & AIDS* 2004; 15: 732-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15537458>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16232050>
- Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Libido- und Erektionsstörungen 2001. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/043-031.htm>
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichritou DG et al. Impotence and it's medical and psychosozial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=8254833>
- Goggin K., et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in HIV+ women: an exploratory study. *Psychosom Med* 1998; 60:11-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492253>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9652995>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11502775>
- Jackson G. PDE 5 inhibitors and HIV risk: current concepts and controversies. <http://amedeo.com/lit.php?id=16236072>
- Lallemand 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045681>
- Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, Scullard G 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075015>
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8510302>
- Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2004; 15:1019-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399984>
- 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 methamphetamine 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 <http://amedeo.com/lit.php?id=15922685>
- Tindall B, Forde S, Goldstein D et al. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. *Aids Care* 1994; 6:105-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=8186272>
- Waldkirch E, Schultheiss D, Ückert S et al. Therapie der erektilen Dysfunktion. In Truß MC, Stief CG, Machtens S et al. (Hrsg.): *Pharmakotherapie in der Urologie*. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag 2005: 342-52

36. HIV und Kinderwunsch

Ulrike Sonnenberg-Schwan, Michael Weigel

Einleitung

ART verlängert nicht nur das Leben. Auch die Lebensqualität wird verbessert, Lebensperspektiven werden ausgeweitet. Dazu gehört häufig auch der Wunsch, eine Familie zu gründen. Der Wunsch nach einem eigenen Kind ohne Risiko der HIV-Übertragung auf Partner oder Kind ist inzwischen in vielen – industrialisierten – Ländern realisierbar geworden. Zur Akzeptanz des Kinderwunsches von Frauen mit HIV/AIDS hat nicht zuletzt die Senkung der materno-fetalen Infektionsrate auf unter 2 % beigetragen.

Die Optionen zur Verwirklichung des Kinderwunsches reichen vom ungeschützten Geschlechtsverkehr bis zur assistierten Reproduktion. Priorität sollte die Verhinderung der Infektion des nicht infizierten Partners und des Kindes haben.

Die „durchschnittlichen Transmissionsraten“, die gelegentlich für den ungeschützten Geschlechtsverkehr angegeben werden, sind im individuellen Beratungsfall wenig hilfreich. Sie hängen ab von Viruslast und eventuell vorhandenen genitalen Infektionen. Studien zur Assoziation zwischen der Viruslast im Sperma und im Blut zeigen einen hohen Zusammenhang, die Datenlage ist allerdings bisher noch sehr limitiert (Kalichman 2008). Zum ungeschützten Geschlechtsverkehr bei Kinderwunsch liegen bisher nur wenige Daten aus kleinen Studien vor, die zum Teil noch aus Zeiten bzw. aus Ländern stammen, in denen ART kaum verfügbar war. Mandelbrot (1997) fand bei 92 HIV-diskordanten Paaren, die zum Ovulationszeitpunkt ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten, eine Transmissionsrate von 4 %. Transmissionen ereigneten sich allerdings nur bei Paaren, die auch außerhalb der „fruchtbaren Zeit“ ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten. In einer Studie an 178 verheirateten Paaren im Kongo ereigneten sich insgesamt 6 Serokonversionen bei 92 Frauen mit HIV-positivem Partner. Eine von 14 Frauen, die schwanger wurden und 5 von 78, bei denen keine Schwangerschaft eintrat, serovertierten (Ryder 2000). (Semprini (2005) beschreibt eine Infektion bei einer von 56 Frauen, die – nach erfolglosen Versuchen der assistierten Reproduktion mit aufbereitetem Sperma – durch ungeschützten Geschlechtsverkehr schwanger wurden. In einer Studie von Barreiro (2006) an 62 HIV-diskordanten Paaren dagegen (22 HIV-positive Frauen, 40 HIV-positive Männer, alle mit nicht nachweisbarer Viruslast unter ART), in der zwischen 1998 – 2005 insgesamt 76 Schwangerschaften durch natürliche Konzeption erreicht wurden, kam es in keinem Fall zu einer Infektion der Partnerin.

Die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (Vernazza 2008) hielt kürzlich fest, dass HIV-infizierte Personen ohne andere sexuell übertragbare Erkrankungen unter einer ärztlich kontrollierten ART mit vollständig supprimierter Viruslast (seit 6 Monaten unter der Nachweisgrenze) das HI-Virus sexuell nicht weitergeben. Grundlage dafür sind u.a. mehrere, teilweise bereits oben zitierte Längsschnittstudien an heterosexuellen serodiskordanten Paaren, bei denen sich keine Infektion ereignete, wenn die Partner unter ART waren bzw. es nur bei Partnern unbehandelter Personen mit einer Viruslast von mindestens 1000 Kopien/ml zu Infektionen kam. Die EKAF-Empfehlungen stellen mit Blick auf die Kinderwunschbehandlung auch

fest, dass die Insemination mit aufbereitetem Sperma bei vollständig supprimierter Viruslast nicht mehr indiziert sei, wenn sie nur erfolge, um eine HIV-Transmission zu verhindern. Diese Stellungnahme sollte auch in der Beratung HIV-serodiskordanter Paare mit Kinderwunsch thematisiert werden - häufig wird sie auch von den Paaren selbst angesprochen. Die Hintergründe der Empfehlungen und die Entscheidungsspielräume des Paares sollten ausführlich besprochen werden. Es gibt deutliche Unterschiede in der individuellen Risikoeinschätzung und im Sicherheitsbedürfnis der Paare. Ohnehin finden in der Regel die Paare den Weg in die Beratung, die auch das geringste Infektionsrisiko ausschließen wollen. Berücksichtigt werden muss auch, dass nicht bei allen Partnern die Viruslast optimal supprimiert ist oder bei einer geringen Viruslast noch keine Behandlungsindikation besteht. In diesen Fällen ist die Insemination mit aufbereitetem Sperma – bei vorhandener Fertilität – noch immer die Methode der Wahl.

Die aktualisierten Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch (Tandler-Schneider 2008) empfehlen zu Behandlung HIV-diskordanter Paare folgende Wege:

- Assistierte Reproduktion oder Selbstinsemination, falls die Partnerin HIV-infiziert ist, abhängig vom Fertilitätsstatus
- Assistierte Reproduktion mit aufbereitetem Sperma, falls der Partner HIV-infiziert ist. Ein Hinweis auf die Möglichkeit der Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) bei Kinderwunsch wurde aufgenommen, eine eindeutige Empfehlung allerdings aufgrund der noch limitierten Datenlage nicht gegeben.

Noch sind allerdings mehr reproduktionsmedizinische Einrichtungen bereit, Paare bei HIV-Infektion des Mannes zu behandeln als bei einer HIV-Infektion der Frau.

Die meisten Paare suchen wegen ihres Kinderwunsches zunächst das HIV-spezifische Beratungs- und Behandlungssystem auf. Im Folgenden werden Vorschläge für das mögliche Vorgehen aufgezeigt.

Erstberatung

Die erste Beratung – möglichst mit beiden Partnern - sollte neben der ausführlichen Information zur Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten auch die psychosoziale und materielle Situation sowie die aktuelle Problemlage berücksichtigen, ferner die Unterstützung durch Ursprungsfamilie und Freundeskreis sowie die Lebensplanung und Zukunftsperspektive als Familie. Es empfiehlt sich die Kooperation mit Einrichtungen des AIDS-Beratungssystems, Organisationen in der Migrationsarbeit oder Selbsthilfegruppen - vor allem, wenn in einer reproduktionsmedizinischen Einrichtung keine Möglichkeit einer psychosozialen Beratung besteht. In mehreren europäischen Projekten zur assistierten Reproduktion bei HIV-Infektion sind Psychologen/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. Hierzu zählt zum Beispiel die Angst vor Befunden, die eine reproduktionsmedizinische Behandlung aussichtslos erscheinen lassen. Als sehr belastend empfinden Paare das Anzweifeln ihrer Motive oder der Berechtigung und Angemessenheit ihres Kinderwunsches (Sonnenberg-Schwan 2005).

Ist die Frau HIV-infiziert, sollten vor Beginn der reproduktionsmedizinischen Behandlung auch die Prophylaxe der vertikalen Transmission, die antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft und mögliche Umstellungen einer ART thematisiert werden. Aus Angst vor negativen Auswirkungen der ART entscheiden sich einige Paare gegen eine reproduktionsmedizinische Behandlung (Frodsham 2004).

Kinderwunsch bei HIV-Infektion des Mannes

Die Aufbereitung des Spermas HIV-infizierter Männer wurde 1987 zum ersten Mal publiziert (Semprini 1987). 1989 wurden in Italien und 1991 in Deutschland die ersten Inseminationen HIV-negativer Frauen mit dem aufbereiteten Sperma ihrer HIV-infizierten Partner vorgenommen. Seither wurden in zahlreichen Ländern Zentren gegründet, um betroffenen Paaren – neben der reproduktionsmedizinischen Behandlung in IVF-Zentren – psychosoziale und medizinische Beratung und Unterstützung anzubieten. Daten zur Sicherheit reproduktionsmedizinischer Behandlungen mit aufbereitetem Sperma werden immer umfangreicher: In Italien wurden von 1989 bis 2005 unterschiedliche Methoden bei 732 HIV-negativen Frauen in über 2.500 Zyklen eingesetzt. In CREAThE, einem europäischer Zusammenschluss reproduktionsmedizinischer Zentren wurde bei 3.390 Zyklen keine einzige mütterliche Infektion beobachtet (Bujan 2005). Auch amerikanische Studien weisen auf Sicherheit und Effektivität der Methoden hin (Pena 2003, Sauer MV 2005).

Optimierung und Standardisierung der 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 2007 überarbeiteten Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur assistierten Reproduktion bei HIV-diskordanten Paaren bei (Tandler-Schneider 2008).

Grundlagen der Aufbereitung des Spermas

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 immobilen Spermien. Eine zunehmende Zahl von Studien weist aber darauf hin, dass vitale, motile Spermazellen nicht als Virusträger in Betracht kommen (Weigel 1999, Pena 2003, Gilling-Smith 2003, Anderson 2005).

Motile Spermien können durch standardisierte Aufbereitungstechniken isoliert werden: Zunächst werden durch Dichtegradientenzentrifugation die Spermien vom Seminalplasma und der Begleitzellfraktion getrennt. Nach zwei Waschschritten, bei denen das Pellet jeweils in frischem Kulturmedium resuspendiert und erneut zentrifugiert wird, wird es abschließend mit Kulturmedium überschichtet und die Probe für 30 bis 60 Minuten bei 37°C inkubiert. In dieser Zeit reichern sich die motilen Spermien in der oberen Grenzschicht an („swim-up“). Um eine Kontamination mit viralen Partikeln mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen, wird ein Teil der aufbereiteten Probe mittels ultrasensitiver Verfahren (PCR, NASBA) untersucht (Tandler-Schneider 2008, Weigel 2005 Gilling-Smith 2003). Die Nachweisgrenze der sensitivsten Methode liegt derzeit bei 10 Kopien/ml. Bis zum Vorliegen des Testergebnisses ist in der Regel eine Kryokonservierung der aufbereiteten Spermien

enprobe notwendig. Die Kryokonservierung kann allerdings die Motilität der Spermien beeinträchtigen und damit zu einer geringeren Schwangerschaftsrate führen. Einige Arbeitsgruppen bereiten die Spermien daher zum Zeitpunkt des LH-Peaks auf und testen innerhalb von 24 Stunden mittels PCR. Die Spermien werden bei +4°C gelagert, die Insemination erfolgt nach negativer Testung. Savasi et al. (2007) konnten so eine Schwangerschaftsrate von 19 % pro Inseminationszyklus erreichen, bei IVF/ICSI lag die Rate bei 22 %.

Anderson (2005) kam nach mehreren Studien zur Effektivität verschiedener Aufbereitungsverfahren zu dem Schluss, dass die Kombination von Dichtegradientenzentrifugation und Swim-up die Konzentration von HIV-1 im Sperma um das 10.000fache reduziert. Mit der in einigen Zentren inzwischen angewandten „Double Tube“-Methode kann sogar eine 100.000fache Reduktion erreicht werden.

Die Spermaaufbereitung ist somit eine sehr effektive Methode der Risikominderung mit einem nur noch theoretischen Restrisiko.

Reproduktionsmedizinische Behandlung

Entscheidet sich ein Paar nach eingehender Beratung für eine reproduktionsmedizinische Behandlung, erfolgt in interdisziplinärer Kooperation eine umfassende Diagnostik (siehe Tabelle 1), am besten ortsnah. Inzwischen bieten mehrere reproduktionsmedizinische Zentren in Deutschland reproduktionsmedizinische Unterstützung bei HIV-Diskordanz an (Kupka 2007).

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 2008).

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 intracytoplasmatischen 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.

Tabelle 1. Basisdiagnostik der Partner bei HIV-Diskordanz (nach Tandler-Schneider 2008)

Anamnese, medizinische und psychosoziale Vorgeschichte	
Gynäkologische Diagnostik	<p>Palpation, Sonografie, Tubenfaktorprüfung (Hystero- kontrastsonographie, ggf. Laparoskopie)</p> <p>endokrinologische Diagnostik (E2, LH, P, DHEAS, FSH, Testosteron, SHBG, TSH, Prolaktin)</p> <p>Zervixabstrich (PAP, Chlamydien PCR)</p> <p>Serologie (Röteln, Varizellen, TPHA, CMV, HBV, HCV)</p>
HIV-spezifische/allgemein- medizinische Diagnostik	<p>Ultrasensitive HIV-PCR, ggf. Resistenztestung; Lympho- zytendifferenzierung, CD4/CD8-Zellen</p> <p>Blutbild, GOT, GPT, γ-GT, Glukose, Kreatinin</p> <p>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</p>
Andrologische Diagnostik	<p>2 Spermioogramme, Ejakulatkultur</p> <p>Palpation</p> <p>Sonographie, ggf. endokrinologische Diagnostik</p> <p>Serologie (HBV, HCV, TPHA), Abstrich auf HPV + GO, Chlamydien-PCR im Urin</p>

Die Wahl der Methode richtet sich nach den gynäkologischen und andrologischen Befunden sowie den Wünschen des Paares. Mehrere Studien belegen, dass die Spermaqualität HIV-positiver Männer im Vergleich zu HIV-negativen Männern häufig eingeschränkt ist (Dulioust 2002, Nicopoullos 2004), so dass häufig die ICSI die Methode der Wahl ist. 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 für das Paar, aber auch die Kosten unterscheiden sich je nach Verfahren deutlich: Eine einzelne Behandlung kann zwischen 400 und 4.000 Euro kosten. Aufgrund einer Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sind die Kassen nicht zur Übernahme der Kosten für eine reproduktionsmedizinische Behandlung verpflichtet, wenn einer der beiden Partner HIV-positiv ist. Bei Paaren mit Fertilitätsstörungen können 50 % der Kosten einer künstlichen Befruchtung für maximal drei Behandlungsversuche erstattet werden. Paare, bei denen eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde, bleiben allerdings von dieser Regelung ausgeschlossen. Kostenerstattungen bei HIV-Infektion sind selten, in Einzelfällen aber aus Kulanz möglich. Eine Unterstützung des Paares bei den Verhandlungen mit der Krankenkasse seitens des reproduktionsmedizinischen Zentrums ist ratsam.
- Allerdings können auch die aufwendigsten Techniken einen Behandlungserfolg selbst nach mehreren Behandlungen nicht garantieren.

- Eher selten entscheiden sich Paare für eine heterologe Insemination (Befruchtung mit dem Samen eines Spenders), wenn beim HIV-positiven Partner gravierende Fertilitätsstörungen eine assistierte Reproduktion mit aufbereitetem Spermia unmöglich machen.
- 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 neuer Behandlungsansatz ist die so genannte Prä-Expositionsprophylaxe bei negativen Partnerinnen HIV-positiver Männer (PrEP). 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 für dieses Vorgehen ist eine dauerhaft supprimierte Viruslast sowie der Ausschluss von anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Akzeptanz des Verfahrens bei den Paaren ist hoch. Von 2004 bis 2007 wurden 15 von 21 Frauen, die die PrEP angewendet hatten, schwanger, elf von ihnen schon nach drei Zyklen. Eine HIV-Infektion fand in keinem Fall statt (Vernazza 2007). Die positiven Erfahrungen aus der Schweiz bildeten die Grundlage für ein deutsches Pilotprojekt, das 2007 in München gegründet wurde. Hier trat bisher bei einem von drei Paaren eine Schwangerschaft ein. Noch sind die Forschungsergebnisse zur PrEP allerdings als vorläufig zu bezeichnen.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion der Frau

Liegen bei einer HIV-infizierten Frau keine Fertilitätshindernisse vor, kann das Paar eine Selbstinsemination versuchen. Auch hier wird eine infektiologische Diagnostik empfohlen. 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 kann es notwendig sein, die Ovulation medikamentös zu unterstützen.

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-positiven Frauen häufiger auf als bei Frauen in der Allgemeinbevölkerung, z.B. infolge von Infektionen des oberen Genitaltraktes

(Sobel 2000) oder nach Eingriffen wegen cervikaler 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) 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). Gesicherte Daten zu Zusammenhängen zwischen ART und Fertilitätsstörungen bei Frauen gibt es bisher nicht (van Leeuwen 2006).

Ziel jeder reproduktionsmedizinischen Maßnahme sollte eine Einlingsschwangerschaft 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. Da die Paare in der Regel ihre Behandlungen selbst bezahlen müssen, wählen viele den Weg in erfahrene kooperierende Zentren, z.B. in 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. Allerdings sollte die Möglichkeit einer Superinfektion thematisiert werden. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist diese (ggf. verbunden mit der Übertragung resistenter Viren) jedoch als eher selten anzusehen, vor allem, wenn beide Partner erfolgreich antiretroviral behandelt werden. Ist allerdings bei einem oder beiden 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 2008). Bisher sind aber nur wenige reproduktionsmedizinische Einrichtungen in Deutschland zur Behandlung HIV-konkordanter Paare bereit.

Psychosoziale Aspekte

Erfahrungen zeigen, dass ein vorausgehendes und begleitendes psychosoziales Beratungsangebot wichtig ist, in das beide Partner einzubeziehen sind. Thematisiert werden sollten u.a. Lebensplanung und Zukunftsperspektiven als Paar und als Familie, die Bedeutung des Kinderwunsches für beide Partner, die soziale und materielle Situation sowie die Unterstützung durch das soziale Bezugssystem. Dabei sollte 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.

Nicht alle Paare entscheiden sich nach der Beratung für die Verwirklichung des Kinderwunsches. Häufig steht hinter diesem Wunsch die Suche nach alternativen Lebensperspektiven.

Eine psychiatrische Komorbidität (z.B. Substanzabhängigkeit, Psychosen) bei einem der Partner kann zumindest einen Aufschub der reproduktionsmedizinischen Behandlung begründen.

Sehr häufig übersehen wird die zentrale Bedeutung der Elternschaft für MigrantInnen. 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.

Zusammenfassung und Ausblick

HIV-betroffenen Paaren stehen heute viele Optionen zur Verwirklichung des Kinderwunsches zur Verfügung. Die Erfahrungen der letzten Jahre belegen die Sicherheit der assistierten Reproduktion mit aufbereitetem Sperma HIV-infizierter Männer. Immer mehr reproduktionsmedizinische Zentren bieten inzwischen eine Behandlung an. HIV-infizierte Frauen haben allerdings in Deutschland nach wie vor selten Zugang zu Fertilitätsdiagnostik, Beratung und Behandlung. Die Gleichbehandlung von Menschen mit HIV, unabhängig vom Geschlecht, mit von anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen betroffenen Paaren wird auch international immer häufiger eingefordert.

Problematisch ist der Ausschluss von Menschen mit HIV/AIDS aus der Kostenerstattungspflicht der Krankenkassen für eine reproduktionsmedizinische Behandlung. Nur die wenigsten Paare mit Kinderwunsch sind in der Lage, die meist erheblichen Kosten für einen oder mehrere Behandlungszyklen zu tragen. Viele Paare können allein aus diesem Grund ihren Kinderwunsch nicht verwirklichen.

Die Prä-Expositionsprophylaxe könnte für fertile Paare eine weitere Option sein. Auch die Frage der Infektiosität bei dauerhaft supprimierter Viruslast dürfte in Zukunft in der Beratung von Kinderwunsch-Paaren eine größere Rolle spielen. Wichtig ist eine fundierte Auseinandersetzung mit dieser Thematik im ärztlichen/beraterischen Gespräch, die auch möglichen Konsequenzen des Verzichts auf Kondome (Vernazza 2007) und die individuelle Risikobereitschaft der Paare mit einbezieht.

Adressen

Die reproduktionsmedizinische Behandlung bei HIV-positivem Partner ist in Deutschland in mehreren Zentren möglich. Weitere Informationen, auch zur Behandlung HIV-positiver Frauen, bei:

Ulrike Sonnenberg-Schwan

Tel.: 089/43766972, email: positivefrauen@fgz-muc.de

Prof. Dr. med. Michael Weigel

Leopoldina-Krankenhaus, Frauenklinik, Gustav-Adolf-Str. 8, 97422 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

1. Al-Khan A, Colon J, Palta V, et al. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 195-200. http://www.natap.org/2003/feb/020103_7.htm
2. Anderson DJ. Insemination with semen from HIV+ men: Technical considerations. Annual WHIN Meeting and Symposium, June 2005, San Juan, Puerto Rico. http://depts.washington.edu/ctas/WHIN2005_sanjuan/anderson
3. 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
4. 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
5. 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
6. Dulouost E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002; 17: 2112-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12151446>
7. Frodsham LC, Smith JR, Gilling-Smith C. Assessment of welfare of the child in HIV positive couples. *Human Reproduction* 2004, 19: 2420-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15298969>
8. Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13: 307-13
9. Kupka MS, Franz M, Friese K. Hepatitis, HIV und Kinderwunsch. *Der Gynäkologe* 2007, 1-9
10. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997; 349(9055): 850-1.
11. Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with HIV infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 1748-50
12. Kaichman SC, Di Berto G, Eaton L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: review and implication of empirical findings. *Sex Transm Dis* 2008, 35: 55-60.
13. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15242991>
14. Oh J, Partisani M, Wittemer C, et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women with assisted reproduction. *Human Reproduction* 2005, July 8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16006462>
15. Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in HIV type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 356-62 <http://amedeo.com/lit.php?id=12909499>
16. 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.
17. Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 10: 135-140
18. 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. *Human Reproduction* 2007, Vol. 22, No.3 pp. 772-77732
19. 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
20. 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/ctas/WHIN2005_sanjuan/semprini
21. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1225-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073756>
22. Sonnenberg-Schwan U. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen. In: Bogner, J., Grubert TA(Hrsg.): HIV und Schwangerschaft. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2005.
23. 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
24. Tandler-Schneider A, Sonnenberg-Schwan U, Gingelmaier A, Meurer A et al. Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch. In press, 2008
25. 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>
26. van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, et al. Reproduction and fertility in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Hum Reprod* 2007, 13, 197-206; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17099206>
27. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16470136>
28. Vernazza P, Brenner I, Graf I. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. Poster Nr. MoPDC01, International AIDS Conference, Sydney, Australia, July 2007
29. 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
30. Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, et al. Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 41: 2648-52
31. Weigel M. Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Optionen der Reproduktionsmedizin. In: Bogner J, Grubert TA (Hrsg.) HIV und Schwangerschaft. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2005

37. Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Thore Lorenzen

Übertragungswege

Die Gefahr der HIV-Transmission besteht, wenn eine Person mit Blut, Samenflüssigkeit oder Vaginalsekret einer HIV-infizierten "Indexperson" in Kontakt kommt. Dabei reicht es nicht, wenn HIV-kontaminierte Körperflüssigkeiten (z. B. Blut) auf die gesunde Haut geraten. Eine Übertragung scheint nur möglich, wenn HIV-haltiges Material in den Körper eingebracht wird:

- durch Schnitt- oder Stichverletzungen mit chirurgischen Instrumenten oder Nadeln (z. B. Kanülen)
- durch direkten Kontakt mit geschädigter Haut (Wunden) oder Schleimhäuten
- bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr
- bei gemeinsamen Gebrauch kontaminierter Drogeninjektionsbestecke
- bei der Transfusion von kontaminiertem Blut oder Blutprodukten

Infektionswahrscheinlichkeit

Glücklicherweise ist HIV relativ schwer übertragbar – man rechnet mit einer Übertragungswahrscheinlichkeit von 1:1000 bis 1:100. Die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Hepatitis C ist etwa 10 Mal, bei Hepatitis B etwa 100 Mal so hoch.

Die Wahrscheinlichkeit wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, darunter u.a. die Menge des eingebrachten Virus und die Dauer der Exposition. So birgt der Kontakt mit Körperflüssigkeiten hochvirämischer Patienten wahrscheinlich eine höhere Ansteckungsgefahr als bei Patienten, deren Viruslast unter ART supprimiert ist. Darüber hinaus kann eine schnelle Entfernung von infektiösem Material z. B. von der Haut oder Schleimhaut durch Abwaschen oder Desinfektion das HIV-Risiko vermutlich verringern.

Bei perkutanem Kontakt (z. B. Nadelstichverletzung) mit HIV-haltigem Blut wird von einer Übertragungswahrscheinlichkeit von ca. 0,3 % ausgegangen. Anhand retrospektiver Daten wurden für die akzidentelle Exposition Multiplikatoren erarbeitet, mit denen ein Infektionsrisiko 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 2007)

Art der Exposition	Relatives Risiko
sehr tiefe Stich- oder Schnittverletzungen	16 : 1
frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	5 : 1
Verletzende Kanüle oder Nadel war zuvor in einer 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 zeigt das vermutete Transmissionsrisiko nach anderen Arten von HIV-Expositionen, zum Beispiel bei ungeschütztem Sexualverkehr. Da es zu dieser

Thematik aber nur wenige Untersuchungen gibt, variieren die Angaben sehr stark. Das jeweils angegebene Risiko ist daher mit großer Vorsicht zu beurteilen.

HIV breitet sich nicht sofort nach Exposition systemisch aus. Versuche zeigten, dass HIV zumindest an Schleimhäuten zuerst die lokalen immunkompetenten Zellen wie z. B. Langerhans-Zellen infiziert. Danach wandern diese Zellen oder ihre Abkömmlinge in die regionalen Lymphknoten. Erst Tage später sind Viren im Blut nachweisbar. Der Prozess der lokalen Infektion und das Auswandern der Zellen dauern ca. 24 bis 48 Stunden (Spira 1996, Otten 2000). Theoretisch erscheint es also möglich, in diesem Behandlungsfenster medikamentös eine systemische Infektion abzuwenden.

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 Vaginalverkehr	0,05 – 0,15 %
Insertiver Vaginalverkehr	0,03 – 5,6 %
Oraler Sex	unbekannt (allerdings Einzelfälle, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund, beschrieben)

*Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP der HIV-Infektion

Wirksamkeit und Grenzen einer PEP

Erste Berichte zum Einsatz von AZT nach Nadelstichverletzungen bei beruflich exponierten Personen stammen schon aus dem Jahr 1989. Eine Analyse retrospektiver Fallkontrollstudien ergab später, dass schon eine Monoprophylaxe die Infektionswahrscheinlichkeit nach Exposition um etwa 80 % senkt (Tokars 1993). Eine Kombination mehrerer Medikamente ist wahrscheinlich noch wirksamer.

Allerdings sind auch Transmissionen trotz PEP bekannt geworden – sie lassen sich also nicht in jedem Fall verhindern. In den früher beschriebenen Fällen eines PEP-Versagens wurde zwar mit einer AZT-Monoprophylaxe behandelt; es gibt aber auch Berichte über den Einsatz von Kombinationstherapien, die eine Transmission nicht verhindern konnten (Cordes 2004).

Weiter kann – wenn auch nur in einem geringen Maße – das Problem der Übertragung resistenter Virusstämme wie nationale und internationale Studien es berichten die Auswahl einer geeigneten PEP erschweren. Wie man damit umgehen soll, ist derzeit 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 PEP-Indikation sollte von einem in der HIV-Behandlung erfahrenen Arzt beurteilt werden. Wichtig ist vor allem die Frage, ob die Indexperson tatsächlich HIV-infiziert ist oder ob eine Infektion nur vermutet wird. Bei unbekanntem Infektionsstatus sollte möglichst Klarheit geschaffen werden: Man bittet die Indexperson um ihr Einverständnis zu einem HIV-Test. Eine Ablehnung ist allerdings zu respektieren. Wird die Zustimmung erteilt, sollte der Test nicht auf die lange Bank geschoben werden. Am Abend oder an Wochenenden kann ein kollegiales Telefonat mit dem Labormediziner helfen. In einigen Einrichtungen sind bereits Schnelltests verfügbar; diese könnten auch als Entscheidungshilfe eingesetzt werden.

Bei einer gesicherten Infektion sind die aktuelle Viruslast, das Stadium der Erkrankung sowie die bisherige und aktuelle ART der Indexperson zu berücksichtigen. Optimal ist es, wenn eine Resistenzanalyse zur Verfügung steht (Puro 2003). Auch über die bereits durchgeführten Maßnahmen sollte man sich informieren.

Sind alle Punkte geklärt, wird über mögliche Risiken einer medikamentösen PEP aufgeklärt. Deutlich gemacht werden sollte, dass keines der HIV-Medikamente für den PEP-Einsatz zugelassen ist. Dies ist im Hinblick auf die Kostenübernahme bei außerberuflicher Exposition relevant. Die PEP ist grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. Nach der 2007 in Kraft getretenen Schutzimpfungsrichtlinie kann sie aber im Einzelfall erstattet werden. Um Regressansprüchen vorzubeugen, kann man die Medikation zur späteren Erstattung zunächst auf Privat Rezept verordnen.

Bei beruflich Exponierten werden die Kosten in der Regel durch die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung übernommen. Tabelle 3 gibt eine Orientierungshilfe für Situationen, in denen eine PEP empfohlen werden sollte. Im individuellen Fall können Abweichungen notwendig sein.

Risiken einer PEP

Die Risiken einer PEP liegen in den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente: meist gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle. Möglich sind Veränderungen des Blutbildes sowie der Leber- oder Nierenwerte. Auch Erhöhungen des Triglyzerid- und Cholesterinspiegels sowie der Insulin-Resistenz sind schon bei PI-Kurzeinsatz möglich (Parkin 2000).

Ob eine zeitlich begrenzte Einnahme antiretroviraler Substanzen Spätfolgen hat, ist unbekannt. Diese Befürchtungen sollten aber angesichts der Möglichkeit, eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung zu vermeiden, in den Hintergrund treten. Besondere Vorsicht ist allerdings bei Schwangeren geboten, da bei keinem antiretroviralen Medikament eine Teratogenität sicher ausgeschlossen werden kann.

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, Viruskultur-materialien)	Empfehlen
Tiefe Verletzung (meist Schnittverletzung), sichtbares Blut	Empfehlen
Nadel nach intravenöser Injektion	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 Körperflüssigkeiten wie 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 (geplatztes Kondom) mit einer HIV-infizierten Person	Empfehlen
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	Anbieten
Küssen und 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 2007

Sofortmaßnahmen

Bei eindeutiger Exposition werden abhängig von der Art verschiedene Sofortmaßnahmen empfohlen.

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. Zu starke Massage, Quetschungen sollten vermieden werden. Außerdem sollte die Wunde mit alkoholischem, viruzid wirkendem 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.

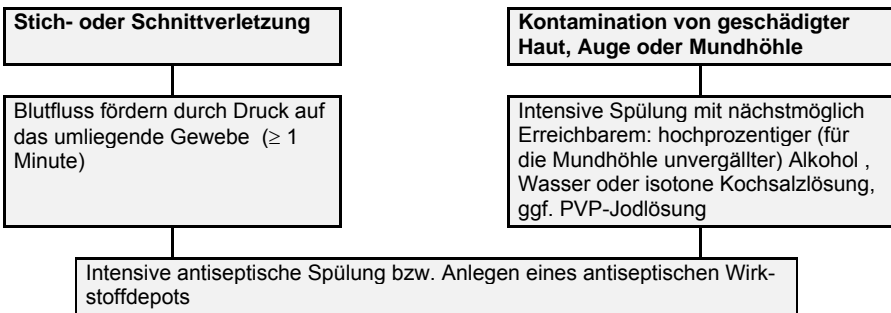
Bei einer Kontamination des Auges wird eine sofortige Spülung mit PVP-Jodlösung in 2.5%-iger Konzentration empfohlen. Falls eine solche Lösung nicht vorhanden

ist, sollte das Auge mit Wasser gespült werden. Die Mundhöhle sollte bei Kontakt mit potentiell infektiösem Material mit einer wässrigen Lösung oder – besser – mit 80%-igem Alkohol mehrmals kurz (je ca. 10-15 Sekunden) gespült werden (siehe Tabelle 4).

Kommt es bei sexueller Exposition zu Kontakt von infektiösem Material mit der Anal- oder Genitalschleimhaut, sollte der Penis mit Seife unter fließendem Wasser abgewaschen werden. Genital exponierte Personen sollten auch versuchen, Wasser zu lassen, um virushaltiges Material aus der Harnröhre zu spülen. Eine Spülung von Scheide oder Darm verbietet sich aufgrund des zusätzlichen Verletzungsrisikos.

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 2007)



Wichtig ist eine genaue Dokumentation des Expositionsherganges, da daraus später eventuell Ansprüche geltend gemacht 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 ist die Zeit: Die besten Erfolgsaussichten bestehen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Exposition. Danach erhöht sich das Risiko einer systemischen Ausbreitung. Liegt die Exposition länger als 72 Stunden zurück, ist die PEP wahrscheinlich nicht mehr sinnvoll. Es gilt also, eine 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 mit der Indikationsstellung zur PEP eher großzügig sein. Absetzen kann man die Medikation immer noch!

In den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen wird eine vierwöchige Kombinationstherapie – möglichst aus zwei NRTIs und einem PI – favorisiert. NNRTIs, vor allem Nevirapin, sollten wegen der (wenngleich 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 in den ersten Wochen zu bedenken. Efavirenz ist zudem in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Bei den NRTIs empfehlen die aktuellen Leitlinien die Kombination von Tenofovir und Emtricitabin. 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. Eine neuere Untersuchung hat auch gezeigt, dass die Abbruchrate Tenofovir-haltiger PEP geringer war als die AZT-haltiger Regime. Dies wird auf die geringere Rate an Übelkeit und Erbrechen zurückgeführt (Mayer 2008).

Sofern bekannt, sollten Resistenzen der Indexperson bei der Substanzwahl berücksichtigt werden; häufig liegen aber keine Angaben vor. Es hat sich daher als praktikabel erwiesen, Standardregime einzusetzen (siehe Tabelle 5).

Neben den „Standardsubstanzen“ aus den etablierten Wirkstoffgruppen stehen mit T-20 (Fuzeon[®]) und Maraviroc (Celsentri[®]) und mit Raltegravir (Isentress[®]) mehrere weitere Substanzen aus anderen Wirkstoffklassen zur Verfügung. Einem breiten Einsatz stehen aber die sehr begrenzten Erfahrungen mit diesen Substanzen und beim T-20 zudem auch die Applikationsform als Injektion entgegen.

Bei Schwangeren sollte aufgrund der geringen Kenntnisse zur Teratogenität eine PEP nur zurückhaltend eingesetzt werden. In jedem Fall sollte ein in der Betreuung von HIV-infizierten Schwangeren erfahrener Arzt konsultiert werden.

Neben dem Risiko einer HIV-Infektion besteht bei Kontakt mit möglicherweise kontaminiertem Material auch die Gefahr der Übertragung weiterer Erkrankungen. So ist es sinnvoll, neben dem HIV-Antikörpertest auch auf Hepatitis B und Hepatitis C zu untersuchen. Gegebenenfalls sollten HBV-Exponierte aktiv und passiv immunisiert werden, wenn kein oder kein ausreichender Impfschutz besteht.

Nach sexuellen Kontakten sollte auch an die Möglichkeit der Übertragung von STDs wie Syphilis oder Gonorrhoe gedacht werden. Kontrolluntersuchungen hierzu sind 2 und 4 Wochen nach Exposition sinnvoll.

Tabelle 5. Empfohlene antiretrovirale Kombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe*

NRTI		PI / NNRTI
TDF + FTC als		Lopinavir/r (Kaletra [®] , 2 x 400/100 mg)
Truvada [®] (1 x 300/200 mg)		oder
oder	plus	alternativer PI (Nelfinavir, Indinavir,
AZT + 3TC als	jeweils	Saquinavir**, Fosamprenavir**)
Combivir [®] (2 x 300/150 mg)	entweder	oder
		Efavirenz (Sustiva [®] , 1 x 600 mg)

*Deutsch-Österr. Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion, 2007.

** nur geboostert mit 2x100 mg Ritonavir (Norvir[®])

Bemerkung: Efavirenz wird wegen der gerade in den ersten Wochen häufigen ZNS-Störungen von der HIV.NET-Redaktion nicht empfohlen.

Vorgehen im Verlauf einer PEP

Wurde eine PEP initiiert, sollte die exponierte Person nicht mit ihrem 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 einer Infektion, 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 Vorstellung des Patienten nach 14 Tagen und bei Abschluss der PEP zur Kontrolle der Laborwerte erfolgen. In verschiedenen Studien betrug die Abbruchrate trotz engen Monitorings nach gewissenhaft abgewogener PEP-Indikation zwischen 15 und 30 % (Lancombe 2006, Sonder 2005 u. 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 postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39: 395-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307008>
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989; 38: 3-37. <http://hiv.net/link.php?id=42>
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures—worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001; 49: 1153-6. <http://hiv.net/link.php?id=43>
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005; 54: 1-24. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HealthCareOccupExpoGL.pdf>
- Cordes C, Moll A, Kuecherer C, Marcus U. HIV transmission despite HIV post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure. *AIDS* 2004;18:582-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090822>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1823118>
- Deutsche Aids Gesellschaft (DAIG). Konsensempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion. Aktualisierung Mai 2004. http://www.daignet.de/media/ART_Erwachsene_Dt.pdf
- Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Aktualisierung Sept. 2007 http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/PostexPro-Leitlinien_200709.pdf
- 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/peps_0206.pdf

714 Spezielle Probleme

10. Gounden YP, Moodley J. Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 ; 69: 265-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12156187>
11. Lacombe K, Dagueneil-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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16511427>
12. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12230923>
13. Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido-2',3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993; 168: 825-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=7690823>
14. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 47:494-9.
15. Merchant RC, Mayer KH. Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005 ; 293: 2407-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15900012>
16. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15: F11-F18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>
17. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11000253>
18. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10703807>
19. Puro V. Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis Suppl* 2003 ; 35 Suppl 106: 93-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15000596>
20. 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/emv09n06/0906-222.asp>
21. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15817550>
22. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16980918>
23. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8551225>
24. Tokars JL, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8387737>
25. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16204657>

Teil 6

Medikamente

38. Medikamentenprofile

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

3TC (Lamivudin)

Gut verträgliches Cytidin-Analogon. Rasche Resistenzentwicklung - eine Punktmutation (M184V) genügt, welche allerdings die Empfindlichkeit AZT-resistenter Viren erhöht und die virale Fitness reduziert. Wirkt auch gegen Hepatitis-B-Viren.

Handelsname: Epivir[®]; als Bestandteil auch in Combivir[®], Trizivir[®] und Kivexa[®].

Epivir[®]-Tabletten: 150 mg (N3:60) oder 300 mg (N2:30)

Epivir[®]-Lösung 10 mg pro ml (N1:240 ml)

Combivir[®]-Tabletten: 150 mg 3TC + 300 mg AZT.

Trizivir[®]-Tabletten: 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir.

Kivexa[®]-Tabletten: 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir.

Zeffix[®]-Tabletten: 100 mg. Nur bei HBV, **nie** bei HIV!!! (zu niedrig dosiert!)

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion (teilweise auch chronische Hepatitis B)

Dosierung: Täglich 1 x 300 mg oder 2 x 150 mg. Kinder erhalten 4 mg/kg, maximal 2 x 150 mg. Bei Leberfunktionsstörungen oder eingeschränkter Kreatinin-Clearance statt der Kombinationspräparate nur Epivir[®] verwenden und Dosis anpassen:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung
30–49	1 x 150 mg
15–29	150 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 100 mg
5–14	150 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 50 mg
<5	50 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 25 mg

Nebenwirkungen: Bei der Einzelsubstanz selten. Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen sind meist auf AZT und Abacavir zurückzuführen. Selten Polyneuropathien, sehr selten Pankreatitiden und Laktatazidosen, Anämien.

Literatur:

1. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1062-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472862>
2. 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: a randomized equivalence trial. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 411-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307010>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
4. Sensen MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002; 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>

Abacavir

Guanosin-Analogon mit guter ZNS-Penetration, Bestandteil einiger Kombinationspräparate. Wesentliches Problem ist die Hypersensitivitätsreaktion (siehe unten), eine vorherige HLA-Typisierung ist daher dringend zu empfehlen. Sonst gut verträglich, wenig mitochondrial toxisch.

Handelsname: Ziagen[®], als Bestandteil auch in Kivexa[®] und Trizivir[®]. Abk.: ABC. Ziagen[®]-Tabletten: 300 mg (N3:60). Ziagen[®]-Lösung: 20 mg/ml (N1:240 ml).

Kivexa[®]-Tabletten: 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC.

Trizivir[®]-Tabletten: 300 mg Abacavir + 150 mg 3TC + 300 mg AZT.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 300 mg oder 1 x 600 mg, mit oder ohne Nahrung. Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml) vermeiden.

Nebenwirkungen: In 2-8 % Hypersensitivitätsreaktionen (HSR), meist in den ersten sechs Wochen. Juckreiz und Ausschlag sind häufig, können aber fehlen. Die HSR kann sich nur durch Fieber und langsam progredientes Krankheitsgefühl bemerkbar machen. Gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit sind ebenfalls möglich. Selten sind erhöhte Transaminasen, Schlafstörungen, Schwindel.

Hinweise/Warnungen: Die HLA-Typisierung (HLA-Typ B5701) vor Therapie reduziert das HSR-Risiko deutlich, aber nicht vollständig. Abacavir ist kontraindiziert nach Therapieunterbrechung, wenn eine HSR retrospektiv nicht ausgeschlossen werden kann. Bei Reexposition akute, lebensbedrohliche HSR möglich! Bei milden Symptomen (s.u.) sollte Abacavir nicht zu schnell abgesetzt werden, da ein interkurrenter Infekt eine HSR vortäuschen kann. Oft ist eine Verlaufsbeobachtung über ein, zwei Tage möglich. Patienten sollten bei Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome unverzüglich einen Arzt aufsuchen:

- Fieber
 - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
 - Hautausschlag (Rötung und/oder Juckreiz)
 - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
 - starke Müdigkeit, diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Krankheitsgefühl
- Möglicherweise erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte.

Wechselwirkungen: 0,7 g/kg Äthanol (z. B. 0,5 l Wein) erhöhen die AUC von Abacavir um 41 % und verlängern die Halbwertszeit um 26 %.

Literatur:

1. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with hiv lipodatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
2. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39: 1038-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
3. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34: 1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008, 358:568-79.
5. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S et al. Reversibility of lipodatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS 2004; 18: 1029-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096806>
6. 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-naive HIV-infected adults. J AIDS 2005; 38: 417-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15764958>
7. Sabin C, Worm S, Weber R, et al. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? the D:A:D study. Abstract 957c, 15th CROI 2008, Boston.

Aciclovir

Handelsnamen: z. B. Aciclobeta[®], Aciclostad[®], Aciclovir Heumann[®], Zovirax[®].

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Diverse Firmen, Generika meist billiger als das ursprünglich eingeführte Zovirax.

Indikation: Behandlung und Prophylaxe von HSV- und VZV-Infektionen.

Dosierung: 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.

Bei monosegmentalem Herpes zoster eine Woche täglich 5 x 800 mg oral. Bei multisegmentalem oder kompliziertem Herpes zoster 3 x 10 mg/kg i.v.

Nebenwirkungen: Selten. Kopfschmerzen, Übelkeit, Kreatinin-Erhöhungen kommen vor. Bei intravenöser Gabe Phlebitis.

Hinweise/Warnungen: Therapiebeginn bei HSV möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome, bei VZV innerhalb der ersten 4 Tage. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11802924>
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002, 347:340-6.
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9697714>
4. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47:153-205. <http://amedeo.com/lit.php?id=7510619>

Agenerase[®] siehe Amprenavir (vom Markt genommen)

Ambisome[®] siehe Amphotericin B

Ampho-Moronal[®] siehe Amphotericin B

Amphotericin B

Handelsnamen: Amphotericin B[®], Ambisome[®]

Amphotericin B[®] Flaschen mit 50 mg (N1:1) Amphotericin B Trockensubstanz.

Liposomales Amphotericin B: Ambisome[®] Durchstechflaschen mit 50 mg (N1:1).

Ampho-Moronal[®] Suspension mit 100 mg/ml (N1: 30 mg; N2: 50 ml).

Ampho-Moronal[®] Lutschtabletten zu 10 mg.

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Amphotericin B[®]: Bristol-Myers Squibb; Ambisome[®]: Gilead.

Indikation: Aspergillose, Kryptokokkose, therapieresistente Candida-Infektionen, Histoplasmose, Kokzidioidomykose.

Indikation für Ambisome[®]: Lebensbedrohliche Situationen bei den obigen Mykosen. Vor allem jedoch bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung oder Kreatininanstieg unter Amphotericin B (Kreatinin > 2.0 mg/dl) sowie schlechter Verträglichkeit der Amphotericin-B-Infusion. Ambisome ist teuer!

Dosierung (pro Tag) von Amphotericin B®:

Aspergillose: 1,0 bis 1,5 mg/kg. Candidose: 0,2 bis 0,8 mg/kg

Kokzidioidomykose: 0,5 bis 1,0 mg/kg. Kryptokokkose: 0,7 bis 1,0 mg/kg

Histoplasmose: 0,5 bis 1,0 mg/kg

Dosierung von Ambisome®: Anfänglich Tagesdosis von 1 mg/kg, bei Bedarf schrittweise Steigerung auf 3 mg/kg.

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/Warnungen: 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 %!

Literatur:

1. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin b for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796357>
2. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: Suppl 6: Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=15809927>
3. Barchiesi F, Spreghini E, Schimizzi AM, et al. Posaconazole and amphotericin B combination therapy against *Cryptococcus neoformans* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3312-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15328090>
4. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 55:585-612. <http://amedeo.com/lit.php?id=9561346>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12118965>
6. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 985-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14982793>

Amprenavir (Agenerase®)

wurde inzwischen durch Fosamprenavir ersetzt. Anfang 2008 wurden auch die noch vertriebenen pädiatrischen Formulierungen vom Markt genommen.

Atazanavir

Relativ gut verträglicher PI, der einmal täglich gegeben werden kann. In Deutschland nicht für die Primärtherapie und nur mit Ritonavir-Boosterung zugelassen. Im Vergleich zu anderen PIs günstiges Lipidprofil. Wichtigste Nebenwirkung sind Bilirubin-Erhöhungen, die sich nicht selten als Ikterus manifestieren.

Handelsname: Reyataz[®]; Abk. AZV.

Hartkapseln mit 150 (N1:60) und 200 mg (N1:60). Ab Mitte 2008 auch: 300 mg

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor (PI).

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: Vorbehandelte Erwachsene mit Therapieversagen.

Dosierung: 300 mg 1 x täglich kombiniert mit 100 mg Ritonavir 1x tägl. zusammen mit einer Mahlzeit. Bei Ritonavir-Unverträglichkeit evtl. auch ungeboostert 400 mg 1 x täglich (keine offizielle Zulassung!)

Nebenwirkungen: Sehr häufig Bilirubinerhöhung (bis 50 %!), auch mit Ikterus, seltener Transaminasenanstieg. Relativ selten Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Abdominalschmerzen. Im Gegensatz zu anderen PIs: Keine Dyslipidämie. Effekt auf Lipodystrophie unklar.

Hinweise/Warnungen: Die Kapseln sollten unzerkaut eingenommen werden.

Kontraindiziert sind Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Simvastatin, Lovastatin, Pimozid, Ergotamin, Kalziumantagonisten. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron, Lidocain (systemische Gabe), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin (Spiegelbestimmung!).

Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin (reduziert Plasmaspiegel von Atazanavir um 90 %), Johanniskraut, Antazida; Zurückhaltung: Sildenafil, Vardenafil.

Cave Protonenpumpenhemmer, Antazida (siehe Interaktionen)!

Bei Kombination mit Efavirenz sollte die ATV-Dosis auf 400 mg erhöht werden. Bei Tenofovir immer Boosterung mit Ritonavir. Keine Kombination mit Indinavir.

Rifabutin: Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg/Tag nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche).

Clarithromycin: Keine Kombination mit geboostertem Atazanavir.

Vorsicht bei Leberschäden. Kontraindiziert bei Leberzirrhose Child Pugh B und C.

Empfängnisverhütung: Alternative zur Pille wird empfohlen.

Literatur:

- Barreiro P, Rendon A, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Atazanavir: the advent of a new generation of more convenient protease inhibitors. *HIV Clin Trials* 2005; 6: 50-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15765311>
- Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3336-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17005814>
- Colombo S, Buclin T, Cavassini M, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3801-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16940065>
- Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Fibrog J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 2004; 189: 1802-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=15122516>
- Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. *Drugs* 2003; 63: 1679-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12904086>
- Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 174-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15905733>
- Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS* 2003; 17: 2603-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685054>
- Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>

Atovaquon

Handelsname: Wellvone[®]

Suspension mit 750 mg/5 ml (N2: 210 ml).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: Akutbehandlung leichter PCP-Fälle bei Unverträglichkeit für Cotrimoxazol. Off Label: PCP-Prophylaxe (nur als Reserve), Akutbehandlung einer zerebralen Toxoplasmose.

Dosierung: Als 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.

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/Warnungen: Zu fettreicher Mahlzeit einnehmen, da so die Resorption verbessert wird. Atovaquon ist erheblich teurer als andere Medikamente zur PCP-Prophylaxe (Kosten von ca. 1.000 Euro/Monat, gute Begründung notwendig)!!

Rifampicin, eventuell auch Rifabutin reduzieren die Plasmaspiegel von Atovaquon um etwa 50 %. Die Kombination mit diesen beiden Medikamenten wird daher nicht empfohlen. Durch Fluconazol werden die Spiegel wahrscheinlich erhöht.

Lopinavir scheint die Plasmakonzentration von Atovaquon zu senken. Eventuell ist eine Dosisanpassung notwendig.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
2. 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. *NEJM* 1998, 339:1889-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
3. Hughes WT, Dankner WM, Yogev R, et al. Comparison of atovaquone and azithromycin with trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of serious bacterial infections in children with HIV infection. *CID* 2005; 40: 136-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=15614703>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216929>

Atripla[®]

Die erste Dreifachkombination in einer Tablette pro Tag; eine erfreuliche ART-Vereinfachung, für die allerdings Einschränkungen gelten (s. unten). Die EMEA hat dies (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atripla>) damit begründet, dass

- die Belege für den Nutzen von Atripla[®] hauptsächlich auf 24-Wochen-Daten einer Studie bei Patienten mit konstanter HIV-Suppression von HIV unter ART stammen, die anschließend auf Atripla[®] umgestellt wurden
- keine Informationen zur Wirkung bei Patienten vorliegen, die nicht vorbehandelt sind oder die früher mit vielen verschiedenen Anti-HIV-Arzneimitteln behandelt worden sind

- außerdem keine Informationen zur Anwendung von Atripla[®] mit anderen anti-retroviralen Arzneimitteln vorliegen

Hersteller: Gilead, Bristol-Myers Squibb, MSD.

Zusammenstellung: 300 mg Tenofovir, 200 mg FTC und 600 mg Efavirenz

Indikation: Die Indikation für Atripla[®] ist sehr eng gefasst. Zugelassen ist Atripla für erwachsene Patienten, bei denen

- unter der aktuellen Therapie die Viruslast seit mindestens 3 Monaten unter 50 Kopien/ml liegt

Atripla[®] ist **nicht** zugelassen für Patienten, bei denen

- frühere Therapien versagt haben
- Resistenzen gegen Tenofovir, FTC oder Efavirenz zu erwarten sind.

Dosierung: 1 Tablette abends unzerkaut auf nüchternen Magen (eine halbe Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen).

Kontraindikationen, Nebenwirkungen: Siehe die Abschnitt zu Tenofovir, Efavirenz und Emtricitabin (FTC).

Literatur:

1. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
2. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>

Azithromycin

Handelsnamen: Ultreon[®], Zithromax[®], Azithromycin-CT[®], diverse Generika

Ultreon[®] 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)

Medikamentenklasse: Makrolid-Antibiotikum.

Hersteller: Pfizer, Mack-Illert, diverse andere Firmen

Indikation: Behandlung und Prophylaxe der MAC-Infektion. Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Otitis media. Unkomplizierte Gonorrhoe, unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis, Ulcus molle.

Dosierung: Primär-Prophylaxe der MAC-Infektion: Wöchentlich 1200 mg (1 x 2 Tabletten Ultreon[®] 600 mg pro Woche). MAC-Therapie: Täglich 1 x 1 Tablette Ultreon[®] 600 mg, nur in Kombination mit Ethambutol und Rifabutin.

Unkomplizierte Gonorrhoe: 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis: Falls Alternative zu Doxycyclin gesucht wird, 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Ulcus molle: 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Nebenwirkungen: Am ehesten gastrointestinal mit Magenkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen. Selten Transaminasenanstiege, cholestatischer Ikterus. Reversible Ototoxizität in hohen Dosen. Selten Geschmacksirritation, Verfärbung der Zunge. Allergien!

Hinweise/Warnungen: Cave Makrolid-Allergie! Verminderte Absorption bei gleichzeitiger Gabe von Mg- und Al-haltiger Antazida. Diese Medikamente sollten daher nicht zusammen mit Azithromycin eingenommen werden.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
2. Havir 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676932>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9524632>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11774085>
5. Senti 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10590283>

AZT (Zidovudin)

Thymidin-Analogon und als ältestes HIV-Medikament weiterhin Kombinationspartner einiger ART-Regime. Wichtig in der Transmissionsprophylaxe. Umfassende Datenlage, gute Liquorgängigkeit. Wichtigste Nebenwirkung ist die Myelotoxizität, eine Einmalgabe ist nicht möglich.

Handelsname: Retrovir[®], als Bestandteil auch in Combivir[®], Trizivir[®]

Retrovir[®]-Kapseln: 100 mg (N3:100) oder 250 mg (N2:40)

Retrovir[®]-Filmtabletten mit 300 mg (N3:60). Retrovir[®]-Lösung mit 10 mg pro ml (N1: 200 ml). Retrovir[®]-Infusionsflaschen: 200 ml (10 mg/ml);

Combivir[®]-Tabletten mit 300 mg AZT **und** 150 mg 3TC.

Trizivir[®]-Tabletten mit 300 mg AZT **und** 150 mg 3TC **und** 300 mg Abacavir.

Hersteller: Glaxo SmithKline

Indikation: HIV-Infektion. Prävention der maternofetalen HIV-Transmission.

Dosierung: Täglich 2 x 250 mg. In Combivir[®] und Trizivir[®] täglich 2 x 300 mg.

Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min: täglich 300 bis 400 mg.

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/Warnungen: 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!

Literatur:

1. Antoniou T, Gough K, Yoong D, Arbess G. Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e38-40. Epub 2004 Feb 11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986271>
2. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. *AIDS* 1993; 7:445-60.
3. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 1605-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14630440>
4. Ekpiri RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002; 16: 625-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873007>
5. Fischl MA: 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>
6. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
7. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16: 631-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873008>
8. Rabaud C, Burty C, Grandidier M, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with the combination of zidovudine-lamivudine and lopinavir-ritonavir for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 303-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15655751>
9. Ruane PJ, Richmond GJ, DeJesus E, et al. Pharmacodynamic effects of zidovudine 600 mg once/day versus 300 mg twice/day in therapy-naive patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 307-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040643>

Caelyx[®] siehe Doxorubicin, liposomal

Cidofovir

Handelsname: Vistide[®]

Durchstechflaschen mit 375 mg in 5 ml (N1: 1).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Gilead.

Indikation: CMV-Retinitis bei HIV-Patienten ohne renale Dysfunktion, vor allem bei Resistenzen oder Kontraindikationen gegen Ganciclovir bzw. Foscarnet. Als klinischer Heilversuch bei PML, Effekt allerdings fraglich.

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/Warnungen:

Bei normaler Nierenfunktion 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

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 Vortherrapiewert: 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!

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.

Literatur:

1. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39:1247-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=7574510>
2. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002, 16:1791-1797. <http://amedeo.com/lit.php?id=12218391>
3. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs* 1999, 58:325-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=10473024>

Clarithromycin

Handelsname: Klacid[®], Mavid[®], Clarithromycin-CT[®], diverse Generika

Mavid[®] Filmtabletten mit 500 mg (N2: 50; N3: 100)

Klacid[®] Filmtabletten mit 250 mg (N1: 10; N2: 20).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Abbott, diverse andere Firmen.

Indikation: Prophylaxe und Behandlung der MAC-Infektion. Infektionen des Respirationstraktes, HNO-Bereiches und der Haut.

Dosierung: Täglich 2 x 500 mg, sowohl als Primär-Prophylaxe als auch als Erhaltungstherapie. Ab Kreatinin-Clearance < 30 ml/min Dosisreduktion um 50 %.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl, selten auch Tenesmen, Diarrhoen). Allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubin.

Hinweise/Warnungen: Keine gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Cisaprid, Terfenadin, Pimozid und anderen Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin oder Azithromycin.

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.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7978715>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8663871>
5. Shafran 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>

Clindamycin

Handelsnamen: z. B. Aclinda[®], Clindabeta[®], Clindamycin-ratiopharm[®], Sobelin[®]

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Clindamycin wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Bei HIV-Patienten vor allem bei zerebraler Toxoplasmose.

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/Warnungen: 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 Vancomycingabe.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>

Combivir[®]

Die Tabletten enthalten 150 mg 3TC und 300 mg AZT.

Medikamentenklasse: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) und Anämie sollten statt Combivir[®] die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Warnungen und Nebenwirkungen: siehe auch 3TC und AZT.

Cotrimoxazol

Handelsnamen: u. a. Cotrim-ratiopharm[®], Cotrimstada[®], Eusaprim[®]

Tabletten mit 80/400 mg und 160/800 mg ("forte") Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Saft 1 ml mit 8/40 mg (N1:100 ml), Ampullen mit 80/400 mg

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Cotrimoxazol wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis-Pneumonie (PCP). Prophylaxe und Therapie (Reserve) der zerebralen Toxoplasmose.

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 1 forte-Tablette (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/Warnungen: Vorsicht bei Sulfonamid-Allergie! Mit der 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 (Details Leoung 2001, s.u.). Cotrimoxazol kann die Wirkung von Antikoagulantien und Phenytoin verstärken und die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduzieren.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=7854375>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362670>
3. El-Sadr WM, Luskkin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 1999, 29:775-783. <http://amedeo.com/lit.php?id=10589887>
4. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001, 184:992-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11574913>
5. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *ACTG 268. J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 24:337-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015150>

Crixivan[®] siehe Indinavir

Cymeven[®] siehe Ganciclovir

D4T (Stavudin)

Thymidin-Analogon, subjektiv gut verträglich und lange eine Alternative zu AZT. Aufgrund der mitochondrialen Toxizität (Lipoatrophie, Laktatazidosen, periphere Neuropathie) ist der (langfristige) Einsatz von D4T inzwischen kritisch zu sehen.

Handelsname: Zerit[®]

Hartkapseln zu 15, 20, 30 und 40 mg (N3=56). Pulver zu Bereitung einer oralen Lösung 200 mg (N1, 1 mg/ml)

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 40 mg bei Körpergewicht > 60 kg, jedoch 2 x 30 mg bei Körpergewicht < 60 kg. 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 %). Selten Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen. Steatosis hepatis, Pankreatitis. Sehr selten, aber potentiell fatal: Laktatazidose (v.a. mit DDI, auch bei Schwangeren!).

Hinweise/Warnungen: Wegen Antagonismus keine Kombination mit AZT. D4T ist kontraindiziert bei PNP. Neurotoxische Medikamente vermeiden (Ethambutol, Cisplatin, INH, Vincristin etc.). D4T kann auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden.

Literatur:

1. Domingo P, Labarga P, Palacios R, Guerrero MF, Terron JA, Elias MJ et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *AIDS* 2004; 18: 1475-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199328>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
3. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combi-vir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in hiv-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
4. 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. Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=15627029>
5. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746793>

Dapson

Handelsname: Dapson-Fatol[®]

Tabletten mit 50 mg (N2: 35; N2: 50; N3: 100).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Fatol.

Indikation: Reservemedikament zur Prophylaxe von PCP und Toxoplasmose.

Dosierung: täglich 100 mg. 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/Warnungen: Dapson ist kontraindiziert bei schwerer Anämie und mit Vorsicht anzuwenden bei G6PD-Mangel. Mediterraner G6PD-Mangel gilt als Kontraindikation. 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.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8479488>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8018144>

Daraprim[®] siehe Pyrimethamin

Darunavir (TMC-114)

Neuer, relativ gut verträglicher PI mit beachtlicher Aktivität gegen PI-resistente Viren. Mit Ritonavir zu boostern. Obwohl chemisch verwandt, scheint die Vorbehandlung mit Fosamprenavir die Wirkung nicht zu kompromittieren.

Handelsname: Prezista[®] Tabletten mit 300 mg (N1: 120 Filmtabletten)

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Tibotec.

Indikation: Mehrfach vorbehandelte Patienten, bei denen es unter mehr als einem Behandlungsschema mit einem PI zu Therapieversagen gekommen ist.

Dosierung: Täglich 2 x 600 mg (jeweils zwei Tabletten) + 2 x 100 mg Ritonavir.

Nebenwirkungen: Moderate gastrointestinale Beschwerden. Dyslipiämie evtl. nicht so ausgeprägt wie bei anderen PIs, Daten zur Lipodystrophie fehlen. Hautausschlag (7 %) in den ersten 2 Wochen.

Interaktionen: mit Lopinavir und Saquinavir sinken die Plasmaspiegel von Darunavir, diese Kombinationen sollte vermieden werden. Da Darunavir über das Cytochrom P450-System abgebaut wird, sind einige Interaktionen zu beachten. Nicht kombiniert werden dürfen: Johanniskraut, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Ergotaminderivate, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin. Dosisanpassungen sind teilweise erforderlich bei:

- Efavirenz: wohl erniedrigte Darunavir- und erhöhte Efavirenz-Spiegel.
- Statt Pravastatin Atorvastatin in der niedrigsten Dosis (10 mg) verwenden.
- Die Rifabutindosis muß auf 150 mg alle zwei Tage reduziert werden.
- Darunavir erhöht die Spiegel von Kalziumantagonisten; senkt Methadonspiegel; interferiert mit empfängnisverhütenden Pillen.
- Maximaldosen von PDE5-Inhibitoren bei Darunavir-Gabe: 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.

Hinweise/Warnungen:

Darunavir zu den Mahlzeiten einnehmen. Vorsicht bei Sulfonamidallergie.

Literatur:

1. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS* 2005; 19: 943-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15905675>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15917527>
3. Kovalevsky AY, Tie Y, Liu F, et al. Effectiveness of nonpeptide clinical inhibitor TMC-114 on HIV-1 protease with highly drug resistant mutations D30N, I50V, and L90M. *J Med Chem* 2006; 49: 1379-87. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16480273>
4. Poveda E, Blanco F, Garcia-Gasco P, et al. Successful rescue therapy with darunavir (TMC114) in HIV-infected patients who have failed several ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2006; 20: 1558-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16847414>
5. Sekar VJ, Lefebvre E, De Paep E, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/r and omeprazole or ranitidine in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17210768>
6. Surleraux DL, Tahri A, Verschuren WG, et al. Discovery and selection of TMC114, a next generation HIV-1 protease inhibitor. *J Med Chem* 2005; 48: 1813-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15771427>

DDC (Zalcitabin)

Der Vertrieb von DDC (HIVID[®]) wurde in 2006 eingestellt.

DDI (Didanosin)

Einer der ersten NRTIs, der heute aufgrund der Nebenwirkungen (Pankreatitis 10 %) und der mitochondrialen Toxizität nur noch in bestimmten Resistenz-Situationen eingesetzt wird. Die Dosis ist an das Körpergewicht anzupassen, Kombinationen mit Tenofovir und D4T sollten vermieden werden.

Handelsname: Videx[®]

Magensaft-resistente Hartkapseln zu 125, 200, 250 und 400 mg (N3=60). Als Pulver Flaschen mit 2 g und 4 g.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: HIV-Infektion.

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/Warnungen: Akute und chronische Pankreatitis sind Kontraindikationen, ebenso Therapie mit Ribavirin! Vorsicht bei D4T, Ethambutol, Cisplatin, Disulfiram, INH, Vincristin etc. (PNP).

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, Tetrazyklinen oder Indinavir 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.

Literatur:

1. Leon A, Mallolas J, Martinez E, et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *AIDS* 2005; 19: 1695-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16184042>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
3. Moreno A, Quereda C, Moreno L, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040545>
4. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing Didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1082-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684925>

Diflucan[®] siehe Fluconazol

Delavirdin

Wegen ungünstiger Einnahmemodalitäten, hoher Pillenzahl und Interaktionen kaum noch eingesetzter NNRTI, der in Europa ohnehin nicht zugelassen ist.

Handelsname: DLV, Rescriptor[®]; Abk.: DLV.

Tabletten mit 100 mg und 200 mg (können auch in Wasser aufgelöst werden!)

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: HIV-Infektion. In Europa nicht zugelassen.

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/Warnungen: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifabutin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Alprazolam, Astemizol, Phenobarbital, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam.

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.

Literatur:

1. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
2. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
3. Shelton MJ, Hewitt RG, Adams J, Della-Colella A, Cox S, Morse GD. Pharmacokinetics of Ritonavir and Delavirdine in HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1694-1699. <http://amedeo.com/lit.php?id=12709342>

Doxorubicin (liposomal)

Handelsname: Caelyx[®]

Durchstechflaschen mit 10 ml (20 mg) und 25 ml (50 mg).

Medikamentenklasse: Anthrazyclin.

Hersteller: Essex.

Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom mit <200 CD4-Zellen/ μ l und ausgehnter mukokutaner oder viszeraler Beteiligung.

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), Hand-Fuß-Syndrom (schmerzhafte Rötungen). Therapie: Kühlung der betroffenen Stellen. Cave Paravasate (nie s.c. oder i.m., niemals Bolusgabe!)

Hinweise/Warnungen: 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.

Hand-Fuss-Syndrom wird durch Schwitzen, Druck, Reibung gefördert – keine engen Handschuhe, Sonne, langes Duschen. Gekühlte Getränke sind günstig!

Die Substanz ist teuer (2 x 20 mg kosten laut Roter Liste zusammen 1378 Euro)

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280789>
2. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving HAART. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 429-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673818>

Efavirenz

Viel verwendeter und gut wirksamer NNRTI, dessen wesentliches Problem die vielfältigen ZNS-Nebenwirkungen (siehe unten) sind. Weitere Nachteile sind die für alle NNRTIs geltende Anfälligkeit für Kreuzresistenzen.

Handelsname: Sustiva® oder Stocrin®. Bestandteil der Fixkombination Atripla®.

Sustiva®: Filmtabletten zu 600 mg (N2:30). Hartkapseln zu 50 mg, 100 mg, 200 mg. Lösung zum Einnehmen (30 mg/ml, N1:180 ml = 5,4 g).

Atripla®: Tabletten (600 mg plus 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir).

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: BMS (Sustiva®); MSD (Stocrin®); Gilead/BMS/MSD (Atripla®)

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: täglich 600 mg kurz vor dem Schlafengehen, auf leeren Magen.

Nebenwirkungen: ZNS-Symptome in den ersten Wochen häufig: Alpträume, Verwirrtheit, Schwindel, Benommenheit, Depression, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Depersonalisationsgefühle. Auch Exanthem (15 %) in den ersten Wochen, meist milde, meist Weiterbehandlung möglich. Erhöhung der Leber- und Gallenwerte (yGT). Dyslipidämie, gelegentlich schmerzhafte Gynäkomastie.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert in der Schwangerschaft. Vorsicht deshalb bei Frauen in gebärfähigem Alter, 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 %). Maraviroc (2 x 600 mg, wenn kein geboosterter PI gegeben wird).

Literatur:

1. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with HIV infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 341-2.
2. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. *Drugs* 2006; 66: 1501-12 Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
3. Fumaz CR, Munoz-Moreno JA, Molto J, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychological issues, and adherence. *J AIDS* 2005; 38: 560-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15793366>
4. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16: 299-300.
5. 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. Epub 2004 Jan 09. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727217>
6. Mira JA, Lozano F, Santos J, et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. *Antivir Ther* 2004; 9: 511-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456082>
7. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line ART with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>

Emtricitabin (FTC)

Gut verträgliches Cytidin-Analogon, das biochemisch und im Resistenzspektrum 3TC ähnelt, allerdings eine längere Halbwertszeit hat. Als Kombinationspartner in Truvada[®] und Atripla[®] viel verwendet.

Handelsname: Emtriva[®]. Auch Bestandteil von Truvada[®] und Atripla[®]
 Emtriva[®] Hartkapseln zu 200 mg (N2:30). Lösung: 170 ml (1 mg = 10 mg)
 Truvada[®] (Emtricitabin 200 mg + Tenofovir 300 mg)
 Atripla[®] (Emtricitabin 200 mg + Efavirenz 600 mg + Tenofovir 300 mg).

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Gilead (Emtriva[®] und Truvada[®]); Gilead+BMS+MSD (Atripla[®])

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: täglich 1 x 200 mg (Lösung 240 mg = 24 ml empfohlen). Bei verminderter Kreatinin-Clearance statt Kombinationspräparate Einzelpräparate verwenden (Dosis siehe dort). Emtricitabin wird wie folgt angepasst:

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: Bei HBV-Koinfektion Gefahr des Rebounds der Hepatitis nach Absetzen von FTC. Möglichst nicht absetzen, oder Leberwerte kontrollieren.

Literatur:

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
2. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
3. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
4. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
5. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and Hepatitis B Virus. CID 2006; 42: 126-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=16323102>

Emtriva[®] siehe Emtricitabin

Enfuvirtide siehe T-20

Epivir[®] siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Eremfat[®] siehe Rifampicin

Erypro[®] siehe Erythropoetin

Erythropoetin

Handelsname: Erypo[®]

u.a. Durchstechflaschen mit 2.000, 4.000 oder 10.000 I.E./ml (jeweils N1: 6).

Medikamentenklasse: Antianämikum.

Hersteller: Janssen-Cilag.

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).

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/Warnungen: 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.
- AIDS-Erkrankungen mit Knochenmarkbeteiligung wie MAC-Infektion, Tuberkulose, CMV-Infektion, maligne Lymphome, Kaposi-Sarkom.

Anfangs engmaschige Blutdruckkontrollen!

Kontraindiziert ist die subkutane Verabreichung von Erypo[®] bei chronisch niereninsuffizienten Patienten wegen des Risikos einer Antikörper-vermittelten Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia), siehe <http://hiv.net/link.php?id=193>.

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.

Filgrastim siehe G-CSF

Ethambutol

Handelsnamen: z. B. EMB-Fatol[®], Myambutol[®]

EMB-Fatol[®]: Tabletten mit 100 mg (N2: 50; N3: 100). Filmtabletten mit 250 mg, 400 mg und 500 mg (N2: 50; N3: 100). Injektionslösung mit 1 g in 10 ml (N2: 10).

Myambutol[®]: Filmtabletten mit 100 mg und 400 mg (jeweils N2: 50 und N3: 100). Injektionslösung mit 400 mg in 4 ml (N2: 10 A.) und 1000 mg in 10 ml (N2: 5 A.).

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Riemsler, Fatol.

Indikation: Tuberkulose, MAC-Infektionen.

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/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Shafran 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9827282>

Etravirin (TMC-125)

Etravirin ist der erste erste Zweitgenerations-NNRTI, der 2008 in den USA zugelassen wurde. Er ist gut verträglich und wirksam gegen NNRTI-resistente HIV-Stämme mit klassischen NNRTI-Mutationen wie K103N. Mit der Zulassung ist im Laufe des Jahres zu rechnen, aktuell ist Etravirin über ein Expanded-Access-Programm erhältlich.

Handelsname: Intelence®

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: Tibotec.

Indikation: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit nachweisbarer Virusaktivität und Resistenzen gegen NNRTIs und andere antiretrovirale Medikamente.

Dosierung: 2 x 200 mg (2 x 2 Pillen) nach einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: >10 %: Hautausschlag („Rash“) und Übelkeit. Bei schwerem Exanthem sofort absetzen (ein Stevens-Johnson-Syndrom ist mit <0.1 % selten). Bei einem milden Exanthem, das meist in der zweiten Woche auftritt, kann meist weiterbehandelt werden; die Patienten werden beruhigt, dass sich das Exanthem meist innerhalb einer bis zwei Wochen zurückbildet.

Interaktionen: 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 oder Tipranavir
- Anderen PIs, wenn sie nicht mit Ritonavir geboostert sind
- Anderen NNRTIs (Efavirenz, Nevirapin)
- Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanneskraut

Mehr Einzelheiten zu den Interaktionen mit einem weiten Spektrum anderer Medikamenten (Rifabutin, Clarithromycin, Dexamethason, Statine, Antiarrhythmika, Diazepam, Marcumar, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Sildenafil) finden sich in der Packungsbeilage.

Literatur:

1. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4680-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15561844>
2. Gruzdev B, Rskhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. *AIDS* 2003; 17: 2487-94. <http://amedeo.com/lit.php?id14600520>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617271>
4. Madruga 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17617270>
5. Sankatsing SJ, Weverling GJ, Peeters M, et al. TMC125 exerts similar initial antiviral potency as a five-drug, triple class antiretroviral regimen. *AIDS* 2003; 17:2623-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685056>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17413684>

Fosamprenavir

Ist als ein Kalzium-Phosphatester von Amprenavir besser löslich und resorbierbar, die Pillenzahl ist daher deutlich reduziert. Recht gut verträglich, interessantes Resistenzprofil und variable Einnahmemöglichkeiten (siehe unten).

Handelsname: Telzir[®]; USA: Lexiva[®]

Filmtabletten mit 700 mg (60 = N3). Suspension 50 mg/ml (225 ml Flasche = N1)

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion, sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten.

Dosierung: ist für **therapienaive** 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)

Fosamprenavir kann nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Nebenwirkungen: am häufigsten Diarrhoen. Seltener Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag (bis 20 %). Selten Stevens-Johnson-Syndrom (<1 %).

Hinweise/Warnungen: 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 muss evtl. erhöht werden.

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.

Literatur:

1. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64: 2101-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15341507>
2. 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. *Lancet* 2006; 368: 476-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890834>
3. Gathe JC Jr, Iye P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>

Fluconazol

Mittel der Wahl zur Behandlung von Candidosen bei HIV-Infektion und zur Sekundärprophylaxe der Kryptokokkose (auch Bestandteil der Akuttherapie).

Handelsname: Diflucan[®], Fluconazol CT/Stada, diverse Generika.

Kapseln mit 50 mg, 100 mg und 200 mg (jeweils N1: 20; N2: 50; N3: 100).

Saft mit 50 mg pro 10 ml (N1: 150 ml). Trockensaft mit 50 mg in 5 ml.

Infusionsflaschen mit 100 mg, 200 mg und 400 mg (jeweils: N1: 5).

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Pfizer, diverse andere Firmen

Indikation: Candida-Infektionen, Kryptokokkose, einige seltene Mykosen.

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 Amphotericin 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 Transaminasenerhöhungen. Reversible Alopezie bei etwa 10 % bei Dosierungen über 400 mg/Tag.

Hinweise/Warnungen: Bei Langzeitanwendung Azol-resistente Candida-Stämme. Keine Wirkung gegen *C. krusei*, Aspergillen. Bei *C. glabrata* höher dosieren.

Reduzierte Fluconazolspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin/Rifampicin. Fluconazol erhöht Serumkonzentrationen von Rifabutin, Atovaquon, Clarithromycin, Theophyllin, Opiaten, Marcumar, Benzodiazepinen, Cyclosporin, Tacrolimus, Phenytoin, Antikonvulsiva sowie von AZT.

Die Tabletten werden gut resorbiert, Infusionen (2-3 mal teurer) sind nur bei mangelnder Adhärenz, schwerer Mukositis bzw. Resorptionsproblemen sinnvoll.

Literatur:

1. Friese G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. *AIDS* 2001, 15:2344-5.
2. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1473-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=16231260>
3. Vasquez 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11528582>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>

Fortovase[®] siehe Saquinavir

Foscarnet

Handelsname: Foscavir[®]

Infusionsflaschen zu 250 ml mit 24 mg/ml (N3: 6)

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: AstraZeneca.

Indikation: Reservemittel für die Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis. Schwere, Aciclovir-resistente Herpes- oder Varizella-Zoster-Infektionen.

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/Warnungen: 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. Siehe unten Link.

Literatur:

1. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in HIV-infected patients: results of foscarnet therapy. Clin Infect Dis 1998; 27: 1525-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868672>
2. Cheung TW, Jayaweera DT, Pearce D, et al. Safety of oral versus intravenous hydration during induction therapy with intravenous foscarnet in AIDS patients with cytomegalovirus infections. Int J STD AIDS 2000; 11: 640-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11057934>
3. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. mutations conferring foscarnet resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 2003; 187: 777-784. <http://amedeo.com/lit.php?id=12599051>
4. Zanetta G, Maurice-Estepa L, Mousson C, et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. Transplantation 1999; 67: 1376-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10360595>

Foscavir[®] siehe Foscarnet

Fuzeon[®] siehe T-20

Ganciclovir

Handelsname: Cymeven[®]

Injektionsflaschen mit 500 mg (N1: 1; N3: 10).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: CMV-Retinitis. Seit der Zulassung von Valganciclovir nur noch bei Patienten, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist.

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 oder Diarrhoe oder zentralnervöse Beschwerden wie Verwirrtheit oder Kopfschmerzen.

Hinweise/Warnungen: Alle zwei Tage Blutbildkontrolle. Dosisreduktion um 30-50 % bei Neutrophilenwerten zwischen 500 und 800/µl, Absetzen unter 500/µl (Ggf. G-CSF). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/µl, Thrombozytopenie < 25.000/µl sowie gleichzeitiger Chemotherapie (KS, NHL).

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von AZT und DDI (erhöhte Toxizität!)

Ganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen. Bei Nierenfunktionseinschränkung Dosis anpassen.

Literatur:

1. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. Blood 2003; 103:1632-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=14615380>
2. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 142-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12189361>
3. Imai Y, Shum C, Martin DF, Kuppermann BD, Drew WL, Margolis TP. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus retinitis in the contralateral eyes of patients with AIDS treated with ganciclovir. JID 2004; 189: 611-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=14767813>

G-CSF

Handelsnamen: Neupogen[®] (Filgrastim), Neulasta[®] (Pegfilgrastim), Granocyte[®] (Lenograstim).

Neupogen[®] Durchstechflaschen mit 300 µg in 1 ml (N2: 5; Neupogen[®] 30 Mio.E) und 480 µg in 1.6 ml (N2: 5; Neupogen[®] 48 Mio.E).

Neupogen[®] Fertigspritzen mit 300 µg (N2: 5; Neupogen[®] 30 Mio.E.) und 480 µg (N2: 5; Neupogen[®] 48 Mio.E.).

Neulasta[®] Fertigspritzen mit 6 mg in 0.6 ml.

Granocyte[®]: Durchstechflaschen mit 13,4 Mio. IE. und 33,6 Mio. IE (N1: 1; N2: 5).

Medikamentenklasse: Zytokin.

Hersteller: Amgen, Chugai Pharma.

Indikation: Neutropenie, v. a. medikamentös-induziert (AZT, Ganciclovir, Interferon; myelosuppressive Chemotherapie), seltener HIV-bedingt.

Dosierung: Bei Chemotherapien meist zu festgelegten Tagen ca. 5 µg/kg Neupogen[®] täglich. Außerhalb von Chemotherapieprotokollen 1-3 x/Woche 1-5 µg/kg Neupogen[®], Dosis austitrieren. Angestrebt werden 1.000 Neutrophile/µl. Dosierung Granocyte[®] siehe Produktinformation.

Nebenwirkungen: Knochen-, Rücken- oder Muskelschmerzen in 10 bis 20 %, gelegentlich schwer (großzügige Analgesie). Reizungen an der Einstichstelle.

Hinweise/Warnungen: 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.

Kontrollen: Blutbild zweimal wöchentlich.

Literatur:

1. Campbell TB, Rapaport E, Schooley RT, Kuritzkes DR. Increased replication of HIV-1 minor variants during hematopoietic stem-cell mobilization with filgrastim. *J Infect Dis* 2004; 190: 257-66. Epub 2004 Jun 22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216459>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
3. Davidson M, Min Yi, Holbrook JT, et al. Influence of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) on HIV type 1 RNA in patients with cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 2002, 186: 1013-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12232843>

HIVID[®] siehe DDC – nicht mehr auf dem Markt

Indinavir

War 1996 einer der ersten PIs, wird inzwischen aufgrund von Nebenwirkungen kaum noch eingesetzt. Sollte mit Ritonavir geboostert werden.

Handelsname: Crixivan[®]; Abk.: IDV

Hartkapseln zu 200 mg (N2: 360), 333 mg (N1:135) und 400 mg (N1:180)

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Merck.

Indikation: HIV-Infektion.

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 („Crixbelly“), Dyslipidämie, Störungen des Glukose-Metabolismus.

Hinweise/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Acosta EP, Wu H, Hammer SM, et al. comparison of two indinavir/ritonavir regimens in the treatment of HIV-infected individuals. J AIDS 2004; 37: 1358-1366. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483465>
2. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. AIDS 2006; 20: 129-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16327333>
3. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12545081>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
5. Wasmuth JC, Lambertz 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17690876>

Interferon alpha 2a/2b

Handelsnamen: 2a: Roferon[®], Pegasys[®]; 2b: Intron A[®], PegIntron[®].

PegIntron[®] (pegyliertes Interferon α -2b): Injektoren mit 50, 80, 100, 120, 150 μ g.

Pegasys[®] (pegyliertes Interferon α -2a): Fertigspritzen mit 135 und 180 μ g.

Roferon-A[®]: Fertigspritzen zu 3, 4,5, 6 oder 9 Mio IE. Alternativ Flaschen mit 3 oder 18 Mio IE oder Patronen mit 18 Mio IE.

Intron A[®] (Interferon alpha-2b): entweder in Pens mit 18, 30 oder 60 Mio IE oder in Flaschen mit entsprechenden Spritzen und Kanülen mit 18 oder 25 Mio IE.

Medikamentenklasse: Zytokine.

Hersteller: Essex (Intron A[®], PegIntron[®]); Roche (Roferon[®], Pegasys[®]).

Indikation: Ausgeprägtes Kaposi-Sarkom bei gutem Immunstatus (> 300 CD4-Zellen/ μ l, immer erst ART versuchen). Hepatitis B+C (siehe Kapitel dort).

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/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282352>
2. Farel C, Suzman DL, McLaughlin M, et al. Serious ophthalmic pathology compromising vision in HCV/HIV co-infected patients treated with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *AIDS* 2004; 18: 1805-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316341>
3. Plosker GL, Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: A review of its use in hepatitis C virus and HIV co-infection. *Drugs* 2004; 64: 2823-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=15563253>
4. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>

Intelence® siehe Etravirin

Interleukin-2

für die HIV-Therapie nicht zugelassen; als Heilversuch bei fehlender Immunrekonstitution (< 100 CD4-Zellen trotz mehrmonatiger Virussuppression) in Einzelfällen gerechtfertigt (Krankenkasse kontaktieren). Sonst nur in Studien.

Handelsname: Proleukin® (Aldesleukin). Injektionsflaschen mit 18×10^6 I.E.

Medikamentenklasse: Zytokin.

Hersteller: Chiron.

Dosierung: 2 x 4.5-9 Mio I.E. s.c. für 5 Tage, jeweils alle 6-8 Wochen.

Nebenwirkungen: Fast obligat Fieber, Schüttelfrost. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit/Erbrechen, Myalgien. Selten Blutdruckabfall (Cave Antihypertensiva).

Hinweise/Warnungen: Aufklärung! Erfahrung! Großzügig Paracetamol. Nebenwirkungen verschwinden meist 1-2 Tage nach der letzten Gabe. Kontraindiziert bei schwerer Herzkrankheit, Infektionen oder $pO_2 < 60$ mm; ferner Schwangerschaft.

Literatur:

1. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. *AIDS* 2005; 19: 279-86. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15718838>
2. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among HIV-positive patients with advanced immune impairment. *J Infect Dis* 2002; 186: 606-616. <http://amedeo.com/lit.php?id=12195347>
3. Stellbrink HJ, Van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002; 16: 1479-1487. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>

Intron A[®] siehe Interferon

Invirase[®] siehe Saquinavir

Isentress[®] siehe Raltegravir

Isoniazid

Handelsnamen: z. B. Isozid comp[®], auch in Kombinationen (siehe Rifampicin)

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Isoniazid wird von verschiedenen Herstellern angeboten.

Indikation: Kombinationsbehandlung der Tuberkulose.

Prophylaktische Behandlung bei Tuberkulinkonversion.

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. Periphere Neuropathie! In ausgeprägten Fällen Isoniazid absetzen und mehrere Wochen Therapie mit Pyridoxin und Vitamin B12. Psychosen, ZNS-Symptome. Fieber, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Hinweise/Warnungen: Kontraindikationen sind akute Hepatitis sowie die Anamnese einer INH-induzierten Hepatopathie bzw. ausgeprägter fieberhafter Reaktionen, ferner periphere Neuropathie, Makrohämaturie.

Bei Patienten, die mit Carbamazepin oder einem Hydantoinpräparat behandelt werden, muss die Dosierung dieser Medikamente eventuell angepasst werden. 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, Bilirubin, Nierenfunktion kontrollieren. Isoniazid absetzen bei Transaminasen-Anstieg auf über das 3-fache des Ausgangswertes sowie Symptomen; bei Anstiegen um das 5-fache auch ohne Symptome.

Literatur:

1. Casado JL, Moreno S, Fortun J, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002; 34:386-389. <http://amedeo.com/lit.php?id=11753825>
2. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. Clin Infect Dis 2004; 38: 280-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699462>
3. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among HIV-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. Clin Infect Dis 2003; 37: 1686-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=14689352>

Itraconazol

Handelsname: Sempera[®]

Kapseln à 100 mg (N1: 15; N2: 30). Saft (Sempera Liquid[®]) à 10 mg/ml (150 ml).

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Janssen-Cilag / GlaxoSmithKline.

Indikation: Histoplasmose, Aspergillose, resistente Candida-Infektionen (2. Wahl).

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/Warnungen: 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.

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. Um die Resorption zu erhöhen, sind die Kapseln unmittelbar nach einer vollen Mahlzeit einzunehmen. Saure Getränke wie Cola und Apfelsinensaft fördern die Resorption.

Literatur:

1. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. 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: 277-284. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>
2. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e73-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095234>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>

Kaletra[®] siehe Lopinavir

Kivexa[®] (USA: Epzicom[®])

Filmtabletten (N2: 30, N3: 3x30 Bündelpackung) mit 3TC (300 mg) und Abacavir (600 mg). Wie bei Ziagen[®] ist die Hypersensitivitätsreaktion zu beachten.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Kivexa[®] die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC anzupassen.

Nebenwirkungen: Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auf Abacavir (siehe dort!).

Hinweise/Warnungen: Bei eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. Siehe auch unter 3TC und Abacavir.

Klacid® siehe Clarithromycin

Lamivudin® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Lexiva® siehe Fosamprenavir

Lopinavir

Gut wirksamer PI sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten. Nachteile sind die Diarrhoen und oft erheblichen Dyslipidämien, die wohl ausgeprägter sind als unter einigen anderen PIs. Wie bei allen PIs sind Lipodystrophie und diverse Interaktionen zu beachten.

Handelsname: Kaletra®, Abk.: LPV/r.

Filmtabletten mit 200 mg Lopinavir + 50 mg Ritonavir.

Lösung mit 80 mg Lopinavir + 20 mg Ritonavir pro ml; (N2: 300 ml, 5 Flaschen zu 60 ml). Lösung im Kühlschrank aufbewahren, maximal 4-6 Wochen bis 25°C.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor (PI).

Hersteller: Abbott.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: 2 x 2 Tabletten oder 2 x 5 ml Lösung zu den Mahlzeiten. In den USA auch 1 x 4 Tabletten.

In Kombination mit Efavirenz oder 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/Warnungen: Zahlreiche Interaktionen. 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.

Literatur:

1. Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004; 18: 775-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075512>
2. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nevirapin plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2004; 189: 51-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=14702153>
3. Martinez E, Domingo P, Galindo MJ, et al. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1017-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15034836>
4. Walsmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nevirapin for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>
5. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2006; 66: 1275-99. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16827606>

Maraviroc

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.

Handelsname: Celsentri®.

Tabletten mit 150 mg (N1:60) und 300 mg (N1:60)

Medikamentenklasse: CCR5-Inhibitor.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit CCR5-tropen HIV-Stämmen.

Dosierung: Zweimal täglich 300 mg. Je nach begleitender ART sind Dosierungsanpassungen von Maraviroc zu empfehlen:

Medikament	Maraviroc-Dosisanpassung
Nevirapin, Tenofovir, andere NRTIs	keine
Efavirenz ohne gleichzeitige Behandlung mit Proteaseinhibitoren 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 gleichzeitige Behandlung mit Proteaseinhibitoren (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			alle 24 Stunden
30-49	keine Anpassung des Dosierungsintervalls	alle 24 Stunden	alle 48 Stunden
<30			alle 72 Stunden

Weitere Interaktionen: Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc mit Rifampicin und Efavirenz wird nicht empfohlen. Kontraindiziert ist die gleichzeitige Gabe von INH (Hepatotoxizität). Johanniskraut kann zu einem deutlichen Abfall der Maraviroc-Konzentration führen kann, die Kombination ist zu vermeiden.

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: Maraviroc kann nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Literatur:

1. Castagna A, Biswas P, Beretta A, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors : from discovery of biological mechanisms to drug development. *Drugs* 2005; 65: 879-904. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15892586>
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16205738>
3. 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.
4. Lorenzen T, Stoehr A, Walther I, Plettenberg A. CCR5 antagonists in the treatment of treatment-experienced patients infected with CCR5 tropic HIV-1. *Eur J Med Res* 2007;12:419-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17933723>
5. Meanwell NA, Kadow JF. Maraviroc, a chemokine CCR5 receptor antagonist for the treatment of HIV infection and AIDS. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:669-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17668369>

Mavid[®] siehe Clarithromycin

Mycobutin[®] siehe Rifabutin

Nelfinavir

Abgesehen von häufigen Diarrhoen gut verträglicher PI, der allerdings schwächer ist als geboosterte PIs oder NNRTIs. Auch die hohe Tablettenzahl limitiert den Einsatz. Nelfinavir wurde in Europa 2007 wegen Produktionsproblemen vorübergehend vom Markt genommen, ist inzwischen aber wieder erhältlich.

Handelsname: Viracept[®]; Abk.: NFV.

Filmtabletten mit 250 mg (N2: 270); Pulver mit 50 mg/g (N1: 144 g). Außerhalb Europa auch als Filmtablette mit 625 mg.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Hoffmann-La Roche (Deutschland), Pfizer (USA).

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1.250 mg oder 3 x 750 mg zu den Mahlzeiten. Eine Boostierung mit Ritonavir ist nicht sinnvoll.

Nebenwirkungen: Diarrhoen sehr häufig! Auch Meteorismus, seltener Übelkeit. Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Dube MP, Parker RA, Tebas P, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naive subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS* 2005; 19: 1807-18. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16227788>
2. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005; 19: 795-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15867493>
3. Walsmley 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Neupogen[®] siehe G-CSF

Nevirapin

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!).

Handelsname: Viramune[®]; Abk.: NVP.

Tabletten zu 200 mg (N2: 60, N3: 120). Suspension (N1: 240 ml) mit 10 mg/ml.

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Indikation: HIV-Infektion. Patienten mit gutem Immunstatus (Frauen > 250, Männer > 400 CD4-Zellen/ μ l) sollten wegen eines erhöhten Risikos für Hepatotoxizität (siehe unten) eher kein Nevirapin als Bestandteil der Primärtherapie erhalten, sofern es Alternativen gibt.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette nüchtern oder zu den Mahlzeiten. Eine zweiwöchige Einschleichphase (1 x 1 Tablette/Tag) reduziert die Exantherate.

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-Erhöhungen.

Wegen der möglichen **Hepatotoxizität** (mindestens dreifacher Transaminasenanstieg) sollten die Leberwerte in den ersten zwei Monaten zweiwöchentlich kontrolliert werden - danach zunächst monatlich, da mehr als die Hälfte der hepatotoxischen Episoden nach den ersten 3 Monaten auftreten. Bei Hepatotoxizität ist die Therapie solange zu unterbrechen, bis die Leberwerte wieder die Ausgangswerte erreicht haben. Wiederbeginn mit 1 x 200 mg. Dosiserhöhung auf 2 x 200 mg Nevirapin erst nach ausgedehnter Beobachtungszeit. Bei erneutem Wiederanstieg definitiv absetzen. Die EMEA-Webseite gibt genaue Handlungsanweisungen (<http://hiv.net/link.php?id=120>). Das Risiko ist bei gutem Immunstatus erhöht (Frauen > 250 CD4-Zellen/ μ l: 12-fach, Männer > 400 CD4-Zellen/ μ l: 5-fach), wahrscheinlich aber nur bei therapie-naiven Patienten.

Ein oft juckendes **Exanthem** tritt meist innerhalb der ersten sechs Wochen auf. Es kann – bei fehlender Schleimhautbeteiligung und normalen Transaminasen – meist mit Antihistaminika (z.B. Fenistil retard[®] 1 x 1 Tablette) beherrscht werden. Bei Pruritus hilft Fenistil[®]-Gel. Bei schweren Exanthenen 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/Warnungen: Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen (Spiegelmessungen). Möglichst keine Kombination mit Rifampicin, Ketoconazol, Johanniskraut und der „Pille“. Dosisanpassung bei Kombination mit

- Azole: Fluconazol bevorzugt (cave: 100 % Anstieg NVP-Plasmaspiegels)
- Methadon: Bei Entzugssymptomatik eventuell Dosiserhöhung von Methadon

- Lopinavir: evtl. Dosiserhöhung Kaletra[®] auf 2 x 4 Kps. (Spiegelbestimmung!)
- Indinavir: Erhöhung der Indinavirdosis auf 3 x 1000 mg.

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.

Literatur:

1. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. J AIDS 2003; 34 Suppl 1: S8-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14562853>
2. De Maat MM, Ter Heine R, Van Gorp EC, et al. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003; 17: 2209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523278>
3. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16: 290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
4. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med 2004; 351: 217-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247338>
5. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001, 15: 1261-1268. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
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: 825-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15717255>
7. 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: the 2NN Study. Lancet 2004; 363: 1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
8. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

Norvir[®] siehe Ritonavir

Pegasys[®] siehe Interferon

PegIntron[®] siehe Interferon

Pentacarinat[®] siehe Pentamidin

Pentamidin

Handelsname: Pentacarinat[®]

Stechampullen mit 300 mg (N1: 5; N2: 20).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Aventis, GlaxoSmithKline.

Indikation: Therapie und Sekundärprophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie bei Kontraindikation für Cotrimoxazol (Überempfindlichkeit, Therapieresistenz).

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 zweiten 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/Warnungen:

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. Keine gleichzeitige Gabe nephrotoxischer 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, Serumkreatinin, Blutbild, Nüchtern-Blutzucker, Urinstatus und Serumelektrolyte, wöchentlich Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen.

Literatur:

1. Chan M, Lee-Pack LR, Favell K, Chan CK. Acute pulmonary effects of three nebulizers for administering aerosol pentamidine: comparison of Parineb to Fisoneb and Respigard II. *J Aerosol Med* 1996, 9: 521-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10163666>
2. Girgis I, Gualberti J, Langan L, et al. A prospective study of the effect of i.v. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. *Chest* 1997, 112: 646-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=9315796>
3. Tabet SR, Krone MR, Hooton TM, Koutsky LA, Holmes KK. Bacterial infections in adult patients hospitalized with AIDS: case-control study of prophylactic efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine. *Int J STD AIDS* 1997, 8: 563-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9292345>
4. Warnock AC, Rimland D. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, and pentamidine in the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pharmacotherapy* 1996, 16: 1030-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8947975>
5. Wei CC, Pack LL, Chan CK. Effects of long-term aerosol pentamidine for *Pneumocystis carinii* prophylaxis on pulmonary function. *Chest* 1998, 114: 742-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9743160>

Proleukin® siehe Interleukin-2

Pyrimethamin

Handelsname: Daraprim®

Tabletten mit 25 mg (N2: 30).

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: Prophylaxe und Behandlung der zerebralen Toxoplasmose. Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie.

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/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Chene G, Morlat P, Lepout C, et al. Intention-to-treat vs. on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Control Clin Trials* 1998, 19: 233-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=9620807>
2. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* 2001, 15: 583-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11316995>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10746493>
4. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21: 353-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12072919>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9624473>

Raltegravir

Der erste Integraseinhibitor in der HIV-Therapie; sehr gut verträgliche und unverzichtbare Salvage-Substanz. Erstaunliche Wirksamkeit auch bei multiplen Resistenzen. Nachteile: Wahrscheinlich rasche Resistenzentwicklung ohne wirksame Begleittherapie, keine Langzeitdaten. Bislang noch keine Zulassung für therapienaive Patienten, dort aber in bisherigen Studien hocheffektiv.

Handelsname: Isentress[®]; Abk.: RGV.

Filmtabletten zu 400 mg (N2:60).

Medikamentenklasse: Integraseinhibitor.

Hersteller: Merck.

Indikation: Vorbehandelte HIV-Patienten mit nachgewiesener HIV-Replikation trotz antiretroviraler Therapie.

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.

Interaktionen: Raltegravir wird im Wesentlichen 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.

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 Placebo). Wegen des Schwindels kann die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigt sein (bislang so nicht gesehen). Rash (mild, selten den Abbruch erforderlich).

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=17434401>
2. 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; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18227187>
3. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J AIDS* 2007, 46:125-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=17721395>
4. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18090280>

Rebetol[®] siehe Ribavirin

Ribavirin

Handelsnamen (Hersteller):

Copegus[®] (Roche): Filmtabl. zu 200 mg (N1: 42; N2: 168) und 400 mg (N1:56)

Rebetol[®] (Essex): Hartkapseln zu 200 mg (N1: 84; N2: 168) oder Lösung (N1: 100 ml, 40 mg/ml).

Medikamentenklasse: Virustatikum, Nukleosidanalogon (genauer Wirkmechanismus bei HCV unklar).

Indikation: Chronische Hepatitis C, nur in Kombination mit Interferon.

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.

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/Warnungen: 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!

Literatur:

1. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 47-52. Abstract. <http://amedeo.com/lit.php?id=16123681>
2. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13: 344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12889452>
3. Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63: 701-730. <http://amedeo.com/lit.php?id=12656650>
4. Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090831>
5. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>

Rescriptor[®] siehe Delavirdin

Retrovir[®] siehe AZT

Reyataz[®] siehe Atazanavir

Rifabutin

Handelsname: Mycobutin[®], früher Alfacid[®] (seit Ende 2007 aus dem Handel)

Kapseln mit 150 mg (N2: 30; N3: 90).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: Infektionen mit *Mycobacterium avium* complex (MAC) in Kombination mit zwei anderen Substanzen (meist Ethambutol und Azithromycin).

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/Warnungen: kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Rifabutin und Rifampicin; ferner bei Thrombozytopenie und schweren Leberfunktionsstörungen. Anfangs zweiwöchentlich, später monatlich Kontrollen von Blutbild und Leberenzymen.

Zahlreiche Interaktionen. Rifabutin kann 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.

Literatur:

- Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2000, 181: 1289-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=10762562>
- 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. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1234-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
- Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000, 49: 185-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11795500>
- Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch Intern Med* 2002, 162: 985-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11996607>
- Hafner R, Bethel J, Standiford HC, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 1572-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11302832>
- Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 779-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=10816148>

Rifampicin

Handelsnamen: Eremfat[®], Rifa[®], Rifampicin-Hefa[®], auch in Kombinationen (s.u.)
Tabletten mit 150 mg und 300 mg (N2: 50; N3: 100), ferner mit 450 mg und 600 mg (N2: 30; N3: 100). Sirup mit 100 mg/5 ml (N1: 60 ml).

Injektionsflaschen mit 300 mg und 600 mg (N1: 1).

Bestandteil von Rifater[®] und Tebesium trio[®]: 1 Drg. bzw. Filmtablette enthält jeweils Rifampicin 120 mg, Isoniazid 50 mg, Pyrazinamid 300 mg (N2:50, N3:100)

Bestandteil von Tebesium duo[®]: 1 Filmtablette enthält Rifampicin 300 mg, Isoniazid 150 mg (N2:50, N3:100)

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Rifampicin wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Tuberkulose. Nur in Kombinationstherapien!

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/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002; 162:985-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11996607>
2. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? Clin Infect Dis 2004; 39: 561-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15356822>
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced HIV disease. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4473-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504887>
4. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999; 340:367-73.
5. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004; 38: 426-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727216>
6. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1553-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=15105105>
7. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. PG - 450-3 J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 450-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11744833>

Ritonavir

Einer der ersten PIs, der in der ursprünglichen therapeutischen Dosis wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen kaum noch verschrieben wird. In niedrigeren Dosen dagegen als „Boosterung“ für fast alle anderen PIs geeignet bzw. erforderlich, dann auch besser verträglich. Zahlreiche Interaktionen.

Handelsname: Norvir[®]; Abk.: RTV; als Bestandteil auch in Kaletra[®].

Weichkapseln zu 100 mg (N1:84, N2: 336). Saft mit 80 mg pro ml (N2: 450 ml).

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Abbott.

Indikation: HIV-Infektion.

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
- 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/Warnungen: 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.

Literatur:

1. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
2. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1585-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=12802760>
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
4. Pardo Rey C, Yebra M, Borrillo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e72-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942422>

Saquinavir

Im Dezember 1995 der erste PI, der für die HIV-Therapie zugelassen wurde. Saquinavir ist abgesehen von Magen-Darm-Problemen gut verträglich. Es wird heute nur Ritonavir-geboostert eingesetzt. Mit der Einführung der 500-mg-Kapsel wurde die Tablettenzahl deutlich reduziert.

Handelsnamen: Invirase 500[®] Filmtabletten (N1: 120). Die früheren Softgelkapseln (200 mg, Fortovase[®]) und Hartgelkapseln (200 mg, Invirase[®]) wurden vom Markt genommen.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: HIV-Infektion.

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-Erhöhen, Kopfschmerzen. Wie bei allen PIs bei längerer Einnahme Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
2. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999; 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
3. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998; 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
4. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, et al. A randomized trial comparing initial HAART regimens of nelfinavir/nevirapine and ritonavir/saquinavir in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2003; 8: 595-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=14760893>
5. la Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, Rockstroh JK, Burger DM. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. *AIDS* 2003; 17: 1700-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853756>
6. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 234-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
7. Plosker G, Scott L. Saquinavir: A review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 1299-1324. <http://amedeo.com/lit.php?id=12790697>
8. 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.
9. Trout H, Mentre F, Panhard X, Kodjo A, Escaut L, Pernet P et al. Enhanced saquinavir exposure in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with diarrhea and/or wasting syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 538-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742207>

Sempera[®] siehe Itraconazol

Sobelin[®] siehe Clindamycin

Stavudin[®] siehe D4T

Stocrin[®] siehe Efavirenz

Sulfadiazin

Handelsname: Sulfadiazin-Heyl®

Tabletten mit 500 mg (N2: 30; N3: 100).

Medikamentenklasse: Sulfonamid-Antibiotikum.

Hersteller: Heyl.

Indikation: Therapie und Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose, nur in Kombination mit Pyrimethamin.

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/Warnungen: 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, Krea, HN kontrollieren. Auch Urinkontrollen! Bei Kristallurie Harn alkalisieren.

Literatur:

1. Caumes E, Bocquet H, Guernonprez G, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasma encephalitis. Clin Infect Dis 1995, 21: 656-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8527561>
2. Chirgwin K, Hafner R, Lepout C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34: 1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
3. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116: 33-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
4. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22: 268-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>
5. Molina JM, Belenfant X, Doco-Lecompte T, et al. Sulfadiazine-induced crystalluria in AIDS patients with toxoplasma encephalitis. AIDS 1991, 5: 587-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1863412>
6. Podzanczer D, Miro JM, Bolao F, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1995, 123: 175-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=7598298>

Sustiva® siehe Efavirenz

T-20 (Enfuvirtide)

T-20 ist ein Entry-Inhibitor, der noch gelegentlich im Salvagebereich 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.

Handelsname: Fuzeon®

90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel. Jede Durchstechflasche enthält 108 mg T-20. 1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 90 mg T-20.

Medikamentenklasse: Fusionsinhibitor (bzw. Entry-Inhibitor).

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: Vorbehandelte HIV-Patienten mit Therapieversagen/Unverträglichkeit unter ART-Regimen, die zumindest je einen PI, NRTI oder NNRTI enthielten.

Dosierung: Täglich 2 x 90 mg subkutan.

Nebenwirkungen: Allgemein gut verträglich. Fast alle Patienten haben aber zum Teil sehr schmerzhaft Hautreaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Entzündung, Verhärtung, Exanthem. In den Zulassungstudien 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/Warnungen: 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 kosten 60 Durchstechflaschen (Pulver + Lösungsmittel) 2032,04 Euro.

Literatur:

1. Ball RA, Kinchelow T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 826-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=14576660>
2. Clotet B, Raff F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS* 2004; 18: 1137-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15166529>
3. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs* 2003; 63: 2755-66 <http://amedeo.com/lit.php?id=14664654>
4. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 198-211. <http://amedeo.com/lit.php?id=14998221>
5. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
6. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
7. Sax PE, Losina E, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide in treatment-experienced patients with advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 69-77. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15851916>
8. Trotter 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. *J AIDS* 2005; 40: 413-421. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16280695>
9. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16439873>

Tenofovir

Tenofovir DF ist die oral bioverfügbare Prodrug von Tenofovir, einem azyklischen Nukleotidanalogen. Insgesamt gut verträglich, gering mitochondrial toxisch. Zu beachten sind allerdings die potentielle Nephrotoxizität und einige Interaktionen (DDI, Atazanavir). Hervorragende wirksam gegen Hepatitis-B-Viren, seit April 2008 auch offiziell für die Therapie der Hepatitis B zugelassen.

Handelsname: Viread[®]; Abk.: TDF. Filmtabletten à 300 mg Tenofovir Disoproxil-fumarat bzw. 245 mg Tenofovir Disoproxil (N2: 30).

Auch in Truvada[®] in Kombination mit FTC (siehe dort) und in Atripla[®] in Kombination mit FTC und Efavirenz (siehe dort).

Medikamentenklasse: Nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

Hersteller: Gilead.

Indikation: HIV-Infektion. Chronische Hepatitis B.

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). Selten Erhöhungen der Leberenzyme. Typisch sind CK-Erhöhungen, die in bis zu 48 % beobachtet werden (Makro-CK, Krankheitswert unklar).

Hinweise/Warnungen: 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).

Literatur:

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
2. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. *Drugs* 2006; 66: 1501-12 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
3. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 944-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130407>
4. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
5. Libre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006; 20: 1407-14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16791015>
6. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005; 19: 93-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15627039>
7. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1082-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684925>
8. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076241>
9. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in HIV/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002; 186: 1844-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12447773>
10. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e41-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12884188>
11. 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. *CID* 2006; 42: 145-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16323105>
12. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>

Tipranavir

Der erste nicht-peptidische PI, der in zwei großen Studien an intensiv vorbehandelten Patienten anderen geboosterten PIs überlegen war. Wichtige Salvage-Substanz, moderat hepatotoxisch, muss mit erhöhten Ritonavir-Dosen geboostert werden.

Handelsname: Aptivus®; Abk.: TPV. Weichkapseln mit 250 mg (N1: 120).

Medikamentenklasse: Non-peptidischer Protease-Inhibitor (NPPI).

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Indikation: HIV-Infektion bei erwachsenen Patienten, die entweder mehrfach vorbehandelt sind und Resistenzen gegen mehrere PIs haben.

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). Vereinzelt Berichte zu intrakraniellen Blutungen bei Risikopatienten (Kausalität unklar).

Wechselwirkungen: Tipranavir ist Substrat, Aktivator und Hemmstoff von Cytochrom CYP3A und sowohl Substrat als auch Hemmstoff des P-Glykoproteins. Es muß daher mit erhöhten Serumspiegeln von Medikamenten gerechnet werden, die in erster Linie über CYP3A verstoffwechselt werden (siehe folgende Tabelle). Weitere Information in der US-Produktbeschreibung <http://hiv.net/link.php?id=256>

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

Tipranavir senkt die Serumspiegel von Lopinavir, Saquinavir, Atazanavir und Amprenavir, so dass eine Kombination nicht in Frage kommt.

Fluconazol und Clarithromycin erhöhen die Serumspiegel von Tipranavir. Bei gleichzeitiger Gabe ist ein sorgfältiges Monitoring notwendig.

Antazida reduzieren die Tipranavir-Spiegel 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. Letzteres daher mit der kleinstmöglichen Dosis beginnen oder – besser – 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 Retrovir um 40 bzw. 35 %. Therapeutische Konsequenz/Relevanz noch unklar.

DDI sollte nur in zweistündigem Abstand zu Tipranavir eingenommen werden.

Hinweise/Warnungen: 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 Frauen, die Verhütungsmittel auf Östrogen-Basis einnehmen, scheint ein Hautausschlag häufiger vorzukommen.

Literatur:

1. 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 1162.33. Abstract PL 13.4. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
2. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890833>
3. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
4. Plosker G, Figgitt D. Tipranavir. Drugs 2003; 63: 1611-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12887268>
5. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S91-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=14562864>

Trizivir®

Die Kombination AZT+3TC+Abacavir 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).

Zubereitungsform: Filmtabletten mit 150 mg 3TC **und** 300 mg AZT **und** 300 mg Abacavir (N3: 60).

Medikamentenklasse: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion.

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/Warnungen: Unbedingt die Hypersensitivitätsreaktion beachten (siehe Abacavir). Siehe Einzelsubstanzen.

Literatur:

1. Gulick RM, Ribaldo 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
2. Ibbotson T, Perry C. Lamivudine/Zidovudine/Abacavir: triple combination tablet. *Drugs* 2003; 63: 1089-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=12749741>
3. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
4. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>

Truvada®

Kombinationspräparat aus Tenofovir und FTC. Insgesamt gut verträglich und momentan eines der meistverschriebenen HIV-Präparate überhaupt. Allerdings sind Nierenfunktionsstörungen zu beobachten (siehe Tenofovir).

Zubereitungsform: Filmtabletten mit 200 mg Emtricitabin à 300 mg Tenofovir-Disoproxilfumarat bzw. 245 mg Tenofovir-Disoproxil (N2: 30).

Medikamentenklasse: Nukleosidischer und nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI).

Hersteller: Gilead (Truvada®)

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Truvada®: 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, bei Werten darunter Truvada® nicht mehr einsetzen.

Nebenwirkungen: Monitoring der Nierenwerte, siehe Tenofovir.

Hinweise/Warnungen: 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.

Literatur:

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
2. Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005; 65:1427-48.
3. 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
4. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1194-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15791522>

Valcyte® siehe Valganciclovir

Valganciclovir

Das erste gut wirksame CMV-Medikament, das oral gegeben werden kann, hat alle anderen CMV-Therapien weitgehend verdrängt. Als Prodrug von Ganciclovir ähnliches Nebenwirkungsprofil: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Handelsname: Valcyte®

Tabletten mit 450 mg (N1: 60).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: Orale Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis.

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.

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

Nebenwirkungen: häufig Leukopenie, aber auch Thrombozytopenie, Anämie. Gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sind häufiger als bei intravenöser Therapie mit Ganciclovir.

Hinweise/Warnungen: 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 gleichzeitiger Gabe von DDI, da Valganciclovir die DDI-Spiegel verdoppelt (erhöhte Toxizität!).

Valganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen; eine sichere Empfängnisverhütung ist daher notwendig.

Valganciclovir muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Substanz ist sehr teuer! Sie sollte bei ausreichender Immunrestitution abgesetzt werden (siehe OI-Kapitel).

Literatur:

- Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, et al. Rate of emergence of cytomegalovirus mutations in leukocytes of patients with AIDS who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. *J Infect Dis* 2001, 184:1598-1602. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740736>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12138345>
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11948271>

Vfend® siehe Voriconazol

Videx® siehe DDI

Viracept® siehe Nelfinavir

Viramune® siehe Nevirapin

Viread® siehe Tenofovir

Vistide® siehe Cidofovir

Voriconazol

Oral verfügbares Azol-Antimykotikum, das bei invasiver Aspergillose Mittel der Wahl ist. Wirksam auch bei invasiven Candida-Infektionen und verschiedenen Hyphomyceten.

Handelsname: Vfend®

Tabletten mit 50 mg (N1:30, N3: 100) und 200 mg (N1:30, N3:100). Trockensaft mit 40 mg/ml (N1:1). Injektionsflaschen mit 200 mg (N1:1 Flasche).

Medikamentenklasse: Azol-Antimykotikum.

Hersteller: Pfizer.

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.*

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, abdominelle Schmerzen.

Hinweise/Warnungen: 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).

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: <http://hiv.net/link.php?id=231>

USA: <http://hiv.net/link.php?id=137>

Literatur:

1. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12167683>
2. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366: 1435-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16243088>
3. Mousas H, Lutsar I, Dupont B, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1141-7. Epub 2005 Mar 14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15791514>
4. Odds FC, Cheesman SL, Abbott AB. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18:473-478. <http://hiv.net/link.php?id=3021710>
5. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-31. Epub 2003 Apr 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12715306>
6. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 575-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9055995>
7. Scherpier HJ, Hilhorst MI, Kuijpers TW. Liver failure in a child receiving highly active antiretroviral therapy and voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 828-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=12955645>
8. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641-5. Epub 2005 Jul 5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15998833>
9. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11807146>

Zerit[®] siehe D4T

Ziagen[®] siehe Abacavir

Zidovudin[®] siehe Retrovir

Zovirax[®] siehe Aciclovir

39. Medikamenten-Interaktionen

Leonie Meemken, Albrecht Stoehr, Andreas Plettenberg

In der HIV-Therapie spielen vor allem Interaktionen während des Arzneistofftransports über das P-Glykoprotein und der Metabolisierung über das Cytochrom-System (CYP-450) eine Rolle.

Das Cytochrom-System besteht aus verschiedenen Isoenzymen. PIs und NNRTIs werden wie viele andere Arzneimittel primär über das Isoenzym CYP-3A4 metabolisiert. CYP-3A4 kommt in der Leber und in den Enterozyten des Magen-Darm-Traktes vor, so daß ein Teil der Metabolisierung bereits in den Enterozyten beginnt. Wie schnell Medikamente abgebaut werden, hängt von genetischen Polymorphismen ab. Eine fehlende oder reduzierte Enzymaktivität führt zu einer verlängerten Verweildauer der Arzneistoffe im Körper.

Arzneistoffe können bei der Metabolisierung über das Cytochrom-System drei Funktionen haben: Die des Substrates, des Inhibitors und des Induktors. Manche Arzneimittel wie z. B. Ritonavir, Efavirenz und Nelfinavir können sowohl Substrat, Inhibitor oder Induktor sein. Welche Funktion dabei zum Tragen kommt, hängt von der Arzneimittelkombination ab. Um Interaktionen zu beurteilen, ist eine vollständige Medikamentenanamnese inklusive der Pflanzenextrakte und Partydrogen notwendig. Insbesondere sollte auf Arzneistoffe geachtet werden, die vermehrt Interaktionen verursachen, wie z. B. PIs, Rifabutin, Antimykotika und Antiepileptika. Bei Nebenwirkungen oder virologischem Therapieversagen sollte immer die Möglichkeit von Interaktionen in Betracht gezogen werden. Bei den oftmals komplexen Fragen gibt es im Internet Angebote für eine individuelle Beratung: www.ifi-interaktions-hotline.de.

Die Plasmaspiegel der Medikamente hängen von vielen Faktoren ab, wie z. B. der ethnischen Abstammung, von Nieren- und Lebererkrankungen, vom Alter oder dem Geschlecht. Daher können Vorhersagen zu Interaktionen immer nur Tendenzen aufzeigen. In vielen Fällen ist ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) hilfreich.

In den Tabellen gebräuchliche Abkürzungen:

AUC	=	Area under the curve
BID	=	Zwei mal täglich
Cmin	=	Minimalkonzentration, Talspiegel
NW	=	Nebenwirkungen
PK	=	Pharmakokinetik
QD	=	Einmal täglich
TDM	=	Therapeutisches Drug-Monitoring
TID	=	Dreimal täglich
↓↑	=	AUC (sofern kein anderer Parameter angegeben) fällt oder steigt

Teil 1: ART + ART

Abacavir - ABC, Ziagen® (Komponente von Kivexa® und Trizivir®)

Standarddosis: ABC 300 mg BID oder 600 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs	Keine klinisch signifikanten IA	
NNRTIs [1]	Keine klinisch signifikanten IA	Cave gleichzeitiger Beginn (ABC-NNRTI/Allergie).
Pis		
TPV [2]	ABC ↓ 40 %	Möglichst vermeiden.
LPV/r [3]	ABC ↓ 32 %	Moderate Abnahme.
ATV/r [3]	ABC ↓ 17 %	Geringe Abnahme.

Literatur

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto 2006.
2. Fachinformation: Aptivus®, Firma Boehringer Ingelheim.
3. Waters L, Moyle G, Avolio AD, et al. Abacavir Plasma Pharmacokinetics in the Absence and the Presence of Atazanavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Vice Versa in HIV+ Patients. Abstract 557. 14th CROI 2007, Los Angeles. www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm

Atazanavir - ATV, Reyataz®

Standarddosis: ATV/r 300/100 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [11]	MVC 300 BID + ATV 400 QD: MVC ↑ 257 % ATV/r 300/100 QD: MVC ↑ 388 %	Dosisreduktion: MVC 150 BID.
Integrasehemmer		
RGV [12]	RGV 400 BID + ATV/r 300/100 QD: RGV ↑ 41 %	Klinisch nicht relevanter Anstieg der RGV-AUC. Keine Dosisanpassung notwendig.
NRTIs		
TDF [1-3,13]	TDF 300 QD + ATV 400 QD: ATV ↓ 26 % (Cmin ↓ 39 %), TDF ↑ 25 % [1]	ATV boostern, mit einer Mahlzeit einnehmen.
	TDF 300 QD + ATV/r 300/100 QD: ATV Cmin ↓ 20-26 %, TDF ↑ 37 %	Klinisch nicht relevant.
ABC [10]	ABC 600 QD + ATV/r 300/100 QD: ABC ↓ 17 %	Geringe Abnahme. Klinisch nicht relevant.
NNRTIs		
EFV [2]	EFV 600 QD + ATV 400 QD: ATV ↓ bis zu 74 %	ATV boostern. ATV/r 400/100 QD zum Essen.
NVP [4]	NVP + ATV/r 300/100 QD: ATV ↓	Daten nicht ausreichend.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
IDV [2]	IDV + ATV; Risiko einer additiven Hyperbilirubinämie	Vermeiden.
SQV/r [5]	SQV 1000 BID + ATV/r 300/100 QD: ATV ↑ 29 %, SQV ↑ 44 %, RTV ↑	Kombination gut vertragen. Verstärktes Auftreten einer Hyperbilirubinämie.
FPV/r [6]	FPV/r 700/100 BID + ATV 300 QD: ATV ↓ 22 %, APV unverändert	Keine Dosisanpassung, TDM.
LPV/r [7]	LPV/r 400/100 BID + ATV 300 QD: LPV ↓ 16 % (Cmin ↓ 35 %), ATV unverändert	Kombination möglich.
TPV/r [8]	TPV/r 500/100 BID + ATV 300 QD: ATV ↓ 68 % (Cmin ↓ 81 %), TPV-Cmin ↑ 75 %	Vermeiden.
DRV/r [9]	DRV/r 400/100 BID + ATV 300 QD: ATV-Cmin ↑ 52 %, DRV unverändert, RTV ↑	Kombination möglich, keine Dosisanpassung. Mehr Hyperbilirubinämien.

Literatur

- Kaul S, Bassi K, Damle BD, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddi-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Fachinformation: Reyataz[®]. Firma Bristol Myers-Squibb.
- Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir coadministered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/ritonavir and nevirapine is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Von Hentig N, Haberl A, Lutz T, et al. Pharmacokinetic interactions of atazanavir (ATV) and saquinavir (SQV) in a ritonavir (RTV) boosted protease inhibitor therapy regimen. Abstract P276, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Wire MB, et al. The pharmacokinetic interaction between fosamprenavir/ritonavir and atazanavir in healthy adult subjects (APC 10018). Abstract 4.3/9. 10th EACS Conference 2005, Dublin.
- Colombo S, Buclin T, Franc C. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. Antivir Ther. 2006; 11:53-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16518960>.
- Sabo JP, Elgadi M, Wruck J et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. Abstract 41, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
- Sekar V, Lefebvre E, De Marez T. Pharmacokinetics of Darunavir (TMC114) and Atazanavir during Coadministration in HIV-Negative, Healthy Volunteers. Drugs. 2007;8:241-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17596110>.
- Waters L, Moyle G, Avolio AD, et al. Abacavir Plasma Pharmacokinetics in the Absence and the Presence of Atazanavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Vice Versa in HIV+ Patients. Abstract 557, 14th CROI 2007, Los Angeles. www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm.
- Muirhead G, et al. An investigation of the effect of atazanavir and ritonavir boosted atazanavir on the pharmacokinetic of the novel CCR-5 inhibitor UK-427, 857. Abstract P 283, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Isentress[®] Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.
- Taburet A, 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. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15155205>.

Darunavir - DRV, Prezista[®]

Standarddosis: DRV/r 600/100 mg BID mit dem Essen

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [4]	MVC 150 BID + DRV/r 600/100 BID: MVC ↑ 305 %	Dosisreduktion: MVC 150 BID.
Integrasehemmer		
RGV	keine IA bisher bekannt	

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [1]		DDI 2 h vor oder nach der Einnahme von DRV/r.
TDF [2]	TDF 300 QD + DRV/r 300/100 BID: TDF ↑ 22 %	Keine Dosisanpassung.
NNRTIs		
EFV [1]	EFV 600 QD + DRV/r 300/100 BID: DRV ↓ 13 % (C _{min} ↓ 31 %), EFV ↑ 21 %	Klinische Relevanz unklar, Kombination mit Vorsicht.
NVP [1]	NVP 200 BID + DRV/r 400/100 BID: NVP ↑ 27 %	Kombination möglich.
PIs		
ATV [3]	ATV 300 QD + DRV/r 400/100 BID: ATV ↑ (C _{min} ↑ 52 %), DRV unverändert, RTV ↑	Kombination möglich. Mehr Hyperbilirubinämien. TDM.
LPV/r [1]	LPV/r 400/100 BID + DRV/r 300/ 100 BID: DRV ↓ 53 %, LPV ↑ 37 %	Vermeiden. Keine geeignete Dosierungen bekannt.
SQV [1]	SQV 1000 BID + DRV/r 400/100 BID: DRV ↓ 26 %	Vermeiden. Kombination wird nicht empfohlen.

Literatur

1. Fachinformation: Prezista[®], Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.
2. Hoetelmans RM, Mariën K, De Pauw M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2007. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17610528>.
3. Sekar VJ, Lefebvre E, De Marez T. Pharmacokinetics of Darunavir (TMC114) and Atazanavir during Coadministration in HIV-Negative, Healthy Volunteers. *Drugs R D* 2007; 8:241-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17596110>.
4. Abel S, Ridgway C, Hamlin J, et al. An open, randomised, 2-way cross-over study to investigate the effect of DRV/r on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy subjects. 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.

Didanosin - DDI, Videx[®]

Standarddosis: DDI 250 mg QD < 60 kg, 400 mg QD ≥ 60 kg

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
D4T [1]	Risiko für Laktatazidose, Pankreati- tis, Neuropathie ↑	Möglichst vermeiden.
TDF [1]	Vorsicht: Auch bei Dosisreduktion ↑ Risiko für Laktatazidose, Pankreatitis	Ungünstige Kombination, möglichst vermeiden.
PIs		
ATV [1]	DDI-Tabletten: ATV ↓ 87 %	2 h Abstand ATV-DDI.

Literatur

1. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004.

Efavirenz - EFV, Sustiva®

Standarddosis: EFV 600 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [16]	MVC 300 Einzeldosis + EFV: MVC ↓ ~ 50 %	Dosiserhöhung: MVC 600 BID, wenn sonst kein geboosterter PI gegeben wird.
Integrasehemmer		
RGV [17]	RGV 400 Einzeldosis + EFV: RGV ↓ 36 %	Keine Dosisanpassung.
NRTIs		
TDF [14]	Keine signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.
NNRTIs		
NVP [3,4]	NVP 400 QD + EFV [3]: EFV ↓ 22 % (Cmin 36 % ↓)	Ungünstige Kombination. Wirkung ↓, Toxizität ↑ [4].
PIs		
ATV [5,6]	ATV 400 QD + EFV: ATV ↓ bis zu 74 % [5]	ATV boostern. ATV/r 400/100 QD zum Essen [6].
FPV/r [7]	FPV/r 700/100 BID + EFV: Keine klinisch signifikanten IA	Off label use: FPV/r QD => 300 RTV QD [7].
IDV/r [2,8,9]	IDV/r 800/100 BID + EFV: IDV ↓ 25 % (Cmin ↓ 50 %) [2,8], aber Cmin > 100 ng/mL [9]	IDV/r 800/100 BID + EFV: IDV oder RTV evtl. höher dosieren [8].
LPV/r [1,10]	LPV/r 600/150 BID + EFV: LPV ↑ 35 %, RTV ↑ 56 - 92 %	LPV/r 400/100 BID für ART-naive, LPV/r 600/150 BID für vorbehandelte Pat. [1].
SQV/r [13,15]	SQV/r 1600/200 QD oder 1200/100 QD oder 1000/100 BID + EFV: Adäquate Spiegel	SQV/r 1500/100 QD wahrscheinlich möglich, SQV BID höhere "forgiveness".
NFV [2]	NFV 1250 BID + EFV: NFV ↓ 30 % (Cmin ↓ 65 %)	Klinische Signifikanz unklar, TDM.
TPV/r [11]	TPV/r 500/100 BID + EFV: TPV ↓ 31 %, EFV unverändert TPV/r 750/200 BID + EFV: EFV u. TPV: Unverändert	Limitierte Daten. Bisher keine Dosisanpassung bekannt.
DRV/r [12]	DRV/r 300/100 BID + EFV: DRV ↓ 13 %, EFV ↑ 21 %	Klinische Relevanz unklar, Kombination mit Vorsicht.

Literatur

1. Tseng A. <http://www.thhivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Sustiva®, Firma Bristol-Myers Squibb.
3. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz und nevirapine when used in combination in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. J Infect Dis 2001; 184: 37-42. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107>.
4. 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. Lancet 2004, 363; 1253-63. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15094269>.
5. Preston S, Pillero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and EFV. Abstract 433, 9th CROI 2002, Seattle.
6. Fachinformation: Reyataz®, Firma Bristol-Myers Squibb.
7. Wire MB, Ballou C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. AIDS 2004; 18: 897-907. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>.
8. Aarnoutse RE, Grintjes KJT, Telgt DS, et al. The influence of efavirenz on the pharmacokinetics of a twice daily combination of indinavir and low-dose ritonavir in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 57-67. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11823758>.
9. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-infected subjects. JAIDS 2003; 34: 134-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14526202>.
10. Klein C, ZHU T, Chiu YL et al. Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Abstract 4.3/2, 10th EACS 2005, Dublin.

772 Interaktionen

11. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
12. Sekar V, DePauw M, Marien K et al. No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interaction is observed between the HIV protease inhibitor TMC 114 and the NNRTI Efavirenz. Abstract 55, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
13. Fachinformation: Invirase 500®, Firma Hoffmann La Roche.
14. Rotger M, Colombo S, Furrer H, et al. Does tenofovir influence efavirenz pharmacokinetics? *Antivir Ther* 2007; 12(1):115-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17503755>.
15. Dickinson L, et al. A simple pharmacokinetic analysis to assess the forgiveness for late dosing of boosted saquinavir regimens. Abstract 14, 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.
16. Muirhead G, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of UK 427,857 in HIV + VE patients. Abstract 663, 12th CROI 2005, Boston. http://www.aegis.com/conferences/croi/2005/Abstract_663.pdf.
17. Iwamoto M, Wenning LA, Pety AS, et al. Minimal effect of ritonavir and efavirenz on the pharmacokinetics of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-373.

Emtricitabin - FTC, Emtriva® (Komponente von Truvada®)

Standarddosis: FTC 200 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
3TC [1,2]	Antagonismus	Vermeiden.
NNRTIs, PIs	Keine signifikanten IA bekannt	

Literatur

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto 2006.
117. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.

Enfuvirtid - T-20, Fuzeon®

Keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt.

Fosamprenavir - FPV, Telzir®

Standarddosis: FPV/r: 700/100 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [12]	Keine signifikanten IA erwartet	Keine Dosisanpassung.
NRTIs [1-2]	Keine IA bekannt	
NNRTIs		
EFV [3]	EFV 600 QD + FPV/r: Keine klinisch sign. Interaktionen	Off label use: FPV/r QD => RTV: 300 QD [3].
NVP [4]	NVP 200 BID + FPV/r: Keine klinisch signifikanten IA	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
ATV [5]	ATV 300 QD + FPV/r: ATV ↓ 22 %, APV unverändert	Keine Dosisanpassung. TDM von ATV, APV.
IDV [6]	IDV 800 TID + APV 800 TID: APV ↑ 33 %, IDV ↓ 38 %	Vermutlich keine Dosisanpassung .
LPV/r [7,8]	1. LPV/r 400/100 BID + FPV/r: APV ↓ 63 % (Cmin ↓ 65 %), LPV ↑ 37 % (Cmin ↑ 52 %) [8]	Vermeiden. Kombination wurde schlecht vertragen. Bisher keine geeigneten Dosierungen bekannt.
SQV/r [9]	2. LPV/r 400/100 BID + FPV 700 BID: APV ↓ 64 % (Cmin ↓ 69 %), LPV ↓ 48 % (Cmin ↓ 61 %) [7] SQV/r 1000/100-200 BID + FPV 700 BID: APV unverändert, aber: RTV 100: SQV ↓ 14 % RTV 200: SQV ↑ 12 %	Ungünstige Kombination, vermeiden oder TDM. RTV 100: FPV + SQV → TDM von SQV. RTV 200: FPV + SQV → Sichere Kombination.
TPV/r [10]	TPV/r 500/200 BID + APV 600 BID: APV ↓ 45 % (Cmin ↓ 56 %)	Vermeiden.

Literatur

- Kurovski M, Walli R, Breske, et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Peytavin G, Rouault A, Agher R, et al. Plasma concentrations of amprenavir, ritonavir and tenofovir in HIV-infected patients treated with fosamprenavir/ritonavir (700 / 100 mg BID) and tenofovir containing regimen. Abstract 32, 6th Int W Clin Pharm HIV Th 2005, Quebec.
- Wire MB, Ballou C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. AIDS 2004, 18: 897-907. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>.
- DeJesus E, Pillero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A447, 44th ICAAC 2004, Washington.
- Wire MB, et al. The pharmacokinetic interaction between fosamprenavir/ritonavir and atazanavir in healthy adult subjects (APC 10018). Abstract 4.3/9, 10th EACS Conference 2005, Dublin.
- Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>.
- Kashuba ADM, Tiercy C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in amprenavir and lopinavir concentrations: pharmacokinetic results from ACTG A5143. Abstract H-855a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco.
- Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 and 200 mg of Ritonavir twice daily in HIV+ Patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
- Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of B1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.
- Fachinformation: Celsenti®, Firma Pfizer.

Indinavir - IDV, Crixivan®

Standarddosis: IDV/r 800/100 mg BID (selten: IDV 800 mg TID)

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [10]	Begrenzte Datenlage	Evtl. Dosisreduktion MVC.
NRTIs		
DDI [1]	Keine IA zwischen DDI + IDV	Dennoch: 1h Abstand.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NNRTIs		
EFV [2,3]	EFV 600 QD + IDV/r 800/100 BID: IDV ↓ 25 % (Cmin ↓ 50 %)	IDV/r + EFV: TDM, IDV/r evtl. höher dosieren.
NVP [4,5]	NVP 200 BID + IDV/r 800/100 BID: IDV-Cmin ↓ 57 %, RTV-Cmin ↓ 58 %, aber > 100 ng/L	IDV/r 800/100 BID, bei vorbehandelten Pat. evtl. höher dosieren. NVP QD senkt RTV stärker als NVP BID: TDM.
PIs		
ATV [6]	ATV + IDV: Bilirubinspiegel ↑	Vermeiden.
APV [7]	APV 800 TID + IDV 800 TID: APV ↑ 33 %, IDV ↓ 38 %	Vermutlich keine Dosisanpassung.
LPV/r [8]	LPV/r 400/100 BID + IDV 800 BID: PK von LPV evtl. leicht verringert	Kombination möglich. TDM.
SQV [9]	Einzeldosis SQV (600-1200) + IDV 800 TID: SQV ↑ 360 - 620 %, IDV idem	Bisher keine geeigneten Dosierungen bekannt.
TPV/r	Keine Daten	Vermeiden.

Literatur

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Aarnoutse RE, Grintjes KJT, Telgt DS, et al. The influence of efavirenz on the pharmacokinetics of a twice daily combination of indinavir and low-dose zidovudine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 57-67. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11823758>.
3. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-infected subjects. *JAIDS* 2003; 34: 134-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14526202>.
4. Burger DM, Prins JM, van der Ende ME, et al. The effect of nevirapine on the pharmacokinetics of indinavir/ritonavir 800/100 mg BID. *JAIDS* 2004; 35: 97-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14707800>.
5. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
6. Fachinformation: Reyataz®, Firma Bristol Myers-Squibb.
7. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>.
8. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and reduced dose indinavir as a part of salvage therapy regimen. 4th Abstract 8.2, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
9. Fachinformation: Invirase 500®, Firma Hoffmann-La Roche.
10. Fachinformation: Celsentri®, Firma Pfizer.

Lamivudin - 3TC, Epivir® (Komponente in Combivir®, Kivexa®, Trizivir®)

Standarddosis: 3TC 150 mg BID oder 300 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [2]	Keine klinisch signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.
Integrasehemmer		
RGV [3]	Kein Effekt auf 3TC	Keine Dosisanpassung.
NRTIs		
FTC [1]	Antagonismus	Vermeiden.
NNRTIs		
	Keine klinisch signifikanten IA	
PIs		
	Keine klinisch signifikanten IA	

Literatur

1. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004. <http://www.aidsinfo.nih.gov>.
2. Russell D, et al. The effect of maraviroc on the pharmacokinetic of AZT/3TC in healthy volunteers. Abstract 30, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
3. ISENTRESS® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.

Lopinavir - LPV/r, Kaletra®

Standarddosis: 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [19]	MVC 300 BID + LPV/r: MVC ↑ 295 %	Dosisreduktion: MVC 150 BID.
NRTIs		
ABC [18]	ABC ↓ 32 %	Moderate Abnahme.
DDI [2]	Keine Daten	DDI + LPV/r: 2h Abstand.
TDF [3,4]	1. Gesunde Probanden: TDF ↑ 32 %, LPV/r unverändert [4] 2. Stark vorbehandelte Patienten: LPV-Cmin ↓ 34 % [3]	Vermutlich keine vermehrte Nephrotoxizität. TDM von LPV/r.
NNRTIs		
EFV [2,5]	EFV 600 QD + LPV/r 600/150 BID: LPV ↑ 35 %, RTV ↑ 56 - 92 % [5]	LPV/r 400/100 BID bei ART-naiven, LPV/r 600/150 BID bei vorbehandelten Pat.
NVP [2,6,7]	NVP 200 BID + LPV/r: vorbehandelte Pat. LPV/r ↓ 26 % (Cmin 53 % ↓) [6] stabile Pat. mit VL < 80 Kopien/ml: adäquate Spiegel NVP/LPV [7]	LPV/r 400/100 BID bei ART-naiven, 600/150 BID bei vorbehandelte Patienten [2].
PIs		
ATV [8-10]	ATV 300 QD + LPV/r: Keine klinisch signifikanten IA	Kombination möglich.
FPV/r [11,12]	1. FPV/r 700/100 BID + LPV/r: APV ↓ 63 %, LPV ↑ 37 % [11] 2. FPV 700 BID + LPV/r: APV ↓ 64 % (Cmin ↓ 69 %), LPV ↓ 48 % (Cmin ↓ 61 %) [12]	Vermeiden. Keine geeigneten Dosierungen bekannt. Ungünstige Kombination, vermeiden oder TDM.
IDV [13]	IDV 800 BID + LPV/r: LPV: leicht verringert IDV: wie IDV/r 800/100 BID allein	Kombination möglich. TDM.
SQV [14,15]	SQV 1000 BID + LPV/r: Adäquate SQV- u. LPV-Spiegel	Synergistischer Effekt, günstige Kombination: TDM.
TPV [16]	TPV 500 BID + LPV/r: LPV ↓ 49 % (Cmin ↓ 55 %)	Vermeiden.
DRV/r [17]	DRV/r 300/100 BID + LPV/r: DRV ↓ 53 %, LPV/r ↑ 37 %	Vermeiden. Bisher keine Dosisanpassung bekannt.

Literatur

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation: Kaletra®, Firma Abbott.
3. Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S, et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir in combination with tenofovir in experienced HIV+patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.
4. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate in coadministration with lopinavir/ritonavir. J AIDS 2006, 43: 278-83. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17079992>.
5. Klein C, Zhu T, Chiu YL, et al. Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Abstract 4.3/2, 10th EACS 2005, Dublin.
6. Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the Effect of Nevirapine on the Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir after Multiple Dosing in HIV-infected Adults. Abstract TUPEB4565, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
7. Negro E, Moltó J, Burger D, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). JAIDS 2005; 38: 47-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524>.

776 Interaktionen

8. Colombo S, Buclin T, Franc C, et al. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. *Antivir Ther* 2006; 11: 53-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16518960>.
9. Pham P, Parson T, Flexner C, et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between atazanavir and lopinavir/r. Abstract 585, 13th CROI 2006, Denver.
10. Vezina HE, Tschampa JM, Jennings C, et al. Steady-state pharmacokinetic of lopinavir/ritonavir co-administered with atazanavir in HIV-infected subjects. Abstract 48, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Lissabon.
11. Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/Ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in mprenavir and lopinavir concentrations: Abstract H-855a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
12. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/PDFs/612.pdf>.
13. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir when administered with lopinavir/r in antiretroviral-experienced subjects. Abstract 8.10, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
14. Staszewski S, Daur B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS 2003, Paris.
15. Stefan C, Von Hentig N, Kourbeti I, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/Saquinavir. *AIDS* 2004; 18: 503-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15090803>.
16. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of B1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.
17. US Fachinformation: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.
18. Waters C, Moyle G, Avolio AD, et al. Abacavir Plasma Pharmacokinetics in the Absence and the Presence of Atazanavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Vice Versa in HIV+ Patients. Abstract 557, 14th CROI 2007, Los Angeles. www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm.
19. Muirhead G, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of UK 427,857 in HIV + VE patients. Abstract 663, 12th CROI 2005, Boston. http://www.aegis.com/conferences/croi/2005/Abstract_663.pdf.

Maraviroc - MVC, Celsentri®

Standarddosis: 300 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
3TC, AZT, TDF [1]	Kein Effekt auf 3TC, AZT, MVC	Keine Dosisanpassung.
NNRTIs		
EFV [3]	EFV 600 QD + MVC 300 Einzeldosis: MVC ↓ ~ 50 %	Dosiserhöhung: MVC 600 BID.
NVP [3,8]	NVP 200 BID + MVC 300 Einzeldosis: Adäquate MVC-Spiegel.	MVC 300 BID vermutlich ausreichend.
PIs		
ATV, ATV/r [4]	MVC 300 BID + ATV 400 QD: MVC ↑ 257 % ATV/r 300/100 QD: MVC ↑ 388 %	Dosisreduktion mit allen PIs: MVC 150 BID (Ausnahme: TPV/r, FPV/r).
DRV/r [5]	DRV/r 600/100 BID + MVC 150 BID: MVC ↑ 305 %	
LPV/r [3]	LPV/r 400/100 BID + MVC 300 BID: MVC ↑ 295 %	
SQV/r [6]	SQV/r 1000/100 BID + MVC 100 BID: MVC ↑ 877 %	
IDV [8]	Begrenzte Datenlage	Evtl. MVC Dosisreduktion.
FPV/r [8]	Keine signifikanten IA erwartet	Keine MVC Dosisanpassung.
TPV/r [7]	TPV/r 500/200 BID + MVC 150 BID: Kein Effekt auf MVC	Keine Dosisanpassung.
NNRTI + PIs		
LPV/r + EFV [6]	LPV/r 400/100 BID + EFV 600 QD + MVC 300 BID: MVC ↑ 153 %	Dosisreduktion: MVC 150 BID.
SQV/r + EFV [6]	SQV/r 1000/100 BID + EFV 600 QD + MVC 100 BID: MVC ↑ 400 %	Dosisreduktion: MVC 150 BID.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
DRV/r + Etravirin (TMC-125) [9]	DRV/r 600/100 BID + Etravirin 200 BID + MVC 150 BID: MVC ↑ 210 %, kein Effekt auf DRV/r oder Etravirin	Dosisreduktion: MVC 150 BID.

Literatur

- Russell D, et al. The effect of maraviroc on the pharmacokinetic of AZT/3TC in healthy volunteers. Abstract 30, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Muirhead G, et al. An investigation of the effects of tenofovir on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 287,587. Abstract P 282, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Muirhead G, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of UK 427,857 in HIV + VE patients. Abstract 663, 12th CROI 2005, Boston. http://www.aegis.com/conferences/croi/2005/Abstract_663.pdf.
- Muirhead G, et al. An investigation of the effect of atazanavir and ritonavir boosted atazanavir on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK-427, 857. Abstract P 283, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Abel S, Ridgway C, Hamlin J, et al. An open, randomised, 2-way cross-over study to investigate the effect of DRV/r on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy subjects. 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.
- Muirhead G, et al. A study to investigate the combined coadministration of P450 CYP 3A4 inhibitors and inducers on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 427,857. Abstract P 284, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Abel S, et al. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetic of maraviroc in healthy volunteers. Abstract LBPE 4.3/15, 10th EACS 2005, Dublin.
- Fachinformation: Celsentri®, Firma Pfizer.
- Davis J, Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, et al. An open, randomized, two-period, crossover study in two cohorts to investigate the effect of steady-state TMC125 (etravirine) and the combination of TMC125/darunavir/ritonavir on the steady-state pharmacokinetics of oral maraviroc in healthy Subjects. Abstract P4.3/02, 11th EACS 2007, Madrid.

Nelfinavir - NFV, Viracept®

Standarddosis: NFV 1250 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
DDI [1]	Keine Daten	DDI 2h vor oder 1h nach Einnahme von NFV.
TDF [2]	Keine signifikanten IA bekannt	
NNRTIs		
EFV [3]	EFV 600 QD + NFV 1250 BID: NFV ↓ 30 % (Cmin ↓ 65 %)	Klinische Signifikanz unklar, TDM.
NVP [4]	NVP 200 BID + NFV 750 TID: Keine klinisch signifikanten IA	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.
PIs		Klinischer Nutzen NFV+2.PI generell fragwürdig.
ATV [5]	ATV 400 QD + NFV 1250 BID: NFV-Cmin ↑ 57 %, M8-Cmin ↑ 124 %	TDM.
IDV [6]	IDV 1200 BID + NFV 1250 BID: Keine klinisch signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.
LPV/r [7]	LPV/r 400/100 BID + NFV 1000 BID bei gesunden Probanden: LPV/r ↓ 27 % (Cmin ↓ 33 %)	Bei stark vorbehandelten Patienten: evtl. LPV/r 600/150 BID.
SQV/r [8,9]	SQV/r 1000/100 BID + NFV 1250 BID:	Vermutlich keine Dosisanpassung.
TPV/r	Keine Daten	Vermeiden.

Literatur

1. Fachinformation: Viracept®, Hoffmann-La Roche.
2. Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetic of Nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A446, 44th ICCAC 2004, Washington.
3. Smith PF, Robbins G, Shafer R, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of nelfinavir and M8 in naive, HIV-infected subjects receiving long-term HAART therapy. Abstract 148, 10th CROI 2003, Boston.
4. Vilaro J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
5. Kurowski M, Breske A, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances through concentrations of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in a treatment regimen without ritonavir (RTV). Abstract 90, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
6. Riddler S, Havlir D, Squires KE, et al. Co-administration of indinavir and nelfinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3877-82. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12435691>.
7. 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.
8. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
9. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r und nelfinavir in HIV-Infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.

Nevirapin - NVP, Viramune®

Standarddosis: NVP 200 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [12]	MVC 300 Einzeldosis + NVP: Adäquate MVC-Spiegel	MVC 300 BID vermutlich ausreichend.
Integrasehemmer		
RGV [13]	Keine signifikanten IA erwartet	Keine Dosisanpassung.
NRTIs [1]		
NNRTIs		
EFV [2,3]	EFV 600 QD + NVP 400 QD [2]: EFV ↓ 22 % (Cmin ↓ 36 %)	Ungünstige Kombination. Wirkung ↓, Toxizität ↑ [3].
PIs		
ATV/r [4]	ATV/r 300/100 QD + NVP: ATV ↓	Daten nicht ausreichend.
FPV/r [5]	FPV/r 700/100 BID + NVP: Keine klinisch signifikanten IA	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.
IDV/r [6]	IDV/r 800/100 BID + NVP: IDV-Cmin ↓ 57 %, RTV-Cmin ↓ 58 %, aber IDV > 100 ng/L	IDV/r: 800/100 BID: Evtl. IDV bei vorbehandelten Patienten höher dosieren.
LPV/r [7,8]	LPV/r 400/100 BID + NVP: vorbehandelte Pat. LPV/r ↓ 26 % (Cmin ↓ 53 %) stabile Pat. mit VL < 80 Kopien/ml: adäquate Spiegel LPV/NVP	LPV/r 400/100 BID bei ART-naiven, 600/150 BID bei vorbehandelte Patienten.
NFV [9]	NFV 750 TID + NVP: Keine signifikanten Interaktionen	Nach dieser Studie ist keine Dosisanpassung notwendig.
SQV/r [10]	SQV 600 TID + NVP: SQV ↓ 27 % (nicht signifikant)	Klinische Bedeutung unklar.
TPV/r [11]	TPV/r 1250/200 BID + NVP: TPV ↓ 15 %, NVP ↓ 20 %	Bis jetzt keine Dosisanpassung bekannt.

Literatur

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2008.
2. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in human immunodeficiency virus type 1-infected persons. J Infect Dis 2001; 184: 37-42. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107>.
3. van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line ART with regimens containing either NVP alone, EFV alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Abstract 176, 10th CROI 2003.

Raltegravir, RGV, Isentress® 779

- Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/ritonavir and nevirapine is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- DeJesus E, Piihero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A-447, 44th ICAAC 2004, Washington.
- Burger DM, Prins JM, van der Ende ME, et al. The effect of nevirapine on the pharmacokinetics of indinavir/ritonavir 800/100 mg BID. JAIDS 2004; 35: 97-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14707800>.
- Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the effect of nevirapine on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir after multiple dosing in HIV-infected adults. Abstract TUPEB4565, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
- Negredo E, Moltó J, Burger D et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). JAIDS 2005; 38: 47-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524>.
- Vilaro J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with neftinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
- Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir (SQV) and nevirapine (NVP). Abstract 376, 4th National CROI 1997, Washington.
- Tipranavir Investigators Broschüre, Boehringer Ingelheim, 200
- Muirhead G, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetic of a single oral dose of UK 427,857 in HIV+ patients. Abstract 663, 12 th CROI 2005, Boston.
- Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.

Raltegravir, RGV, Isentress®

Standarddosis: 400 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
3TC [1]	Kein Effekt auf 3TC	Keine Dosisanpassung.
TDF [2]	TDF 300 QD + RGV 400 BID: RGV ↑ 49 %, TDF ↓ 10 %	Moderater Anstieg der RGV-AUC. Keine Dosisanpassung.
NNRTIs		
EFV [3]	EFV 600 QD + RGV 400 Einzeldosis: RGV ↓ 36 %, EFV: keine Veränderungen erwartet	Keine Dosisanpassung.
NVP [1]	Keine klinisch signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.
PIs		
ATV, ATV/r [4]	ATV/r 300/100 QD + RGV 400 BID: RGV ↑ 41 % [4]	Moderater Anstieg der RGV-AUC. Keine Dosisanpassung
RTV [3]	RTV 100 BID + RGV 400 Einzeldosis: RGV ↓ 16 %	Keine Dosisanpassung.
TPV/r [5]	TPV/r 500/200 BID + RGV 400 BID: RGV ↓ 24 % (Cmin ↓ 55 %)	Keine Dosisanpassung.

Literatur

- Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.
- Wenning LA, Friedman E, Kost JT, et al. Lack of a significant drug interaction between MK-0518 and tenofovir disoproxil fumarate. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 27-30, 2006. Abstract A-375.
- Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, et al. Minimal effect of ritonavir and efavirenz on the pharmacokinetics of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 27-30, 2006. Abstract A-373.
- Mistry GC, Wenning LA, Merschman S, et al. Atazanavir and ritonavir increase plasma levels of MK-0518. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV-infection. Glasgow. November 2006. Abstract P291.
- Wenning LA, Hanley H, Stone J, et al. Effect of tipranavir + ritonavir on pharmacokinetics of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 27-30, 2006. Abstract A-374.

Saquinavir - SQV, Invirase 500®

Standarddosis: SQV/r 1000/100 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [10]	MVC 100 BID + SQV/r 1000/100 BID: MVC ↑ 877 %	Dosisreduktion: MVC 150 BID.
NRTIs		
DDI [1]		DDI 1h vor oder 2h nach der Einnahme von SQV.
TDF [3,4]	Keine signifikanten IA bekannt	
NNRTIs		
EFV [2]	EFV 600 QD + SQV/r 1000/100 BID: Adäquate Spiegel	Keine Dosisanpassung.
NVP [5]	NVP 200 BID + SQV 600 TID: SQV ↓ 27 % (nicht signifikant)	Klinische Bedeutung unklar.
PIs		
ATV [6,7]	ATV 300 QD + SQV/r 1600/100 QD: SQV ↑ 60 %, RTV ↑ 41 %, ATV: Keine klinisch signifikanten IA [6]	Kombination gut vertragen. Verstärktes Auftreten einer Hyperbilirubinämie. SQV/r 500/r 1500/100 QD vermutlich ausreichend [8].
	ATV/r 300/100QD + SQV 1000 BID: ATV ↑ 29 %, SQV ↑ 44 %, RTV ↑ [7]	
FPV/r [8]	FPV 700 BID + SQV/r 1000/100 BID oder 1000/200 BID: Kein Effekt auf APV, aber SQV (nicht signifikant): RTV 100: SQV ↓ 14 % RTV 200: SQV ↑ 12 %	RTV 100: FPV + SQV → TDM von SQV. RTV 200: FPV + SQV → Sichere Kombination.
IDV [2]	IDV 800 TID + Einzeldosen SQV: SQV ↑ 360 - 620 %, IDV unverändert	Bisher keine geeigneten Do- sierungen bekannt.
LPV/r [9]	LPV/r 400/100 BID + SQV 1000 BID: Adäquate SQV- u. LPV-Spiegel	Synergistischer Effekt, gün- stige Kombination: TDM.
NFV [11]	NFV 1250 BID + SQV/r 1000/100 BID: kein Effekt auf SQV oder NFV	Vermutlich keine Dosisan- passung notwendig.
TPV/r [12]	TPV/r 500/200 BID + SQV 1000 BID: SQV ↓ 70 %, (Cmin ↓ 81 %)	Vermeiden.
DRV/r [13]	DRV/r 400/100 BID + SQV 1000 BID: DRV ↓ 26 %	Vermeiden. Kombination wird nicht empfohlen.

Literatur

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Fachinformation Invirase 500®, Hoffmann-La Roche.
3. Ananworanich J, Siangphoe U, Mahanontharit A, et al. Saquinavir Cmin before and after switching NRTI to tenofovir in patients treated with once daily saquinavir-hard gel capsule/ritonavir 1600 mg/100 mg. Abstract 4.15, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
4. Boffito M, D'Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected adults receiving saquinavir hard gel (SQV)/ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
5. Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir and nevirapine. 4th National CROI 1997, Washington.
6. Winston A, Mallon P, Satchell C, et al. The pharmacokinetic profile and safety of SQV/r administered once daily with ATV or twice daily with a nucleoside backbone using the SQV 500 mg formulation in HIV-1 infected patients. Abstract 64, 7th Int Wksh Clin Phar HIV Ther 2006, Lisbon.
7. von Hentig N, Haberl A, Lutz T, et al. Pharmacokinetic interactions of atazanavir (ATV) and saquinavir (SQV) in a ritonavir (RTV) boosted protease inhibitor therapy regimen. Abstract P276, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
8. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 mg und 200 mg of ritonavir twice daily in HIV+ patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
9. Staszewski S, Daur B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS 2003, Paris.

- Muirhead G, et al. A study to investigate the combined co-administration of P450 CYP 3A4 inhibitors and inducers on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 427,857. Abstract P 284, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r and nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.
- Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of B1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
- Fachinformation: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

Stavudin - D4T, Zerit®

Standarddosis nach Gewicht: D4T 40 mg BID > 60 kg / D4T 30 mg BID < 60 kg

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
AZT [1,2]	Antagonismus	Vermeiden.
ddI [1,2]	Risiko für Laktatazidose, Pankreatitis, Neuropathie ↑	Möglichst vermeiden.

Literatur

- Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.

Tenofovir - TDF, Viread® (Komponente von Truvada® und Atripla®)

Standarddosis: TDF 300 mg QD

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [2]	Kein Effekt auf MVC	Keine MVC-Dosisanpassung.
Integrasehemmer		
RGV [16]	RGV 400 BID + TDF: RGV ↑ 49 %, TDF ↓ 10 %, keine signifikanten IA	Moderater Anstieg der RGV-AUC. Keine Dosisanpassung.
NRTIs		
DDI [1]	Siehe DDI	Ungünstige Kombination, möglichst vermeiden.
ABC [4], FTC [3]	Keine signifikanten IA	ABC + TDF ungünstig.
NNRTIs		
EFV [5]	Keine signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.
PIs		
ATV, ATV/r [6,7,8]	ATV 400 QD + TDF: ATV ↓ 26 % (Cmin ↓ 39 %), TDF ↑ 25 % [7]	ATV boostern und mit Mahlzeit.
	ATV/r 300/100 QD + TDF: ATV ↓ 25 % (Cmin ↓ 26 %, nicht signifikant) [6], ATV ↓ 11 % (Cmin ↓ 20 %, TDF ↑ 37 % [8]	
DRV/r [15]	DRV/r 300/100 BID + TDF 300 QD: TDF ↑ 22 %	Keine Dosisanpassung.
FPV/r [9]	Keine signifikanten IA bekannt	
IDV	Keine signifikanten IA bekannt	

782 Interaktionen

Substanz	Interaktionen	Kommentar
LPV/r [10,11]	1. Gesunde Probanden: TDF ↑ 32 %, LPV/r unverändert [10] 2. Stark vorbehandelte Patienten: LPV Cmin ↓ 34 % [11]	Vermutlich keine vermehrte Nephrotoxizität. TDM von LPV/r.
NFV [12]	Keine signifikanten IA bekannt	
SQV/r [13]	Keine signifikanten IA bekannt	
TPV/r [14]	TPV/r 500/100 oder 750/200 BID + TDF: TPV Cmax ↓ 11-17 % TDF Cmax ↓ 23-38 %	Vermeiden.

Literatur

- Fachinformation: Viread®, Firma Gilead.
- Muirhead G, et al. An investigation of the effects of tenofovir on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 247,587. Abstract P 282, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Blum MR, Begley J, Zong J, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between emtricitabine and tenofovir DF when co-administered to steady state healthy volunteers. Abstract A-1621, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1621_poster.pdf.
- Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. The pharmacokinetics of abacavir, a purine nucleotide analog, are not affected by tenofovir DF. Abstract A-1615, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1615_poster.pdf.
- Fachinformation: Atripla®, Firma BMS/Gilead.
- Taburet A, 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. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15155205>.
- Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddl EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago. http://www.natap.org/2003/ICAAC/day6_1.htm.
- Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Kuroski M, Walli R, Breske, et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate in coadministration with lopinavir/ritonavir. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 43(3): 278-83. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17079992>.
- Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S, et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir in combination with tenofovir in experienced HIV+ patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.
- Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A-446, 44th ICAAC 2004, Washington.
- Boffito M, D'Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected-adults receiving Saquinavir hard gel (SQV)/Ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
- Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz (EFV), zidovudine (ZDV), tenofovir (TDF), and didanosine (ddl) may be given with tipranavir/ritonavir (TPV/r). Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
- Hoetelmans RM, Mariën K, De Pauw M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2007 [Epub ahead of print]. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17610528>.
- Fachinformation Isentress®, MSD.

Tipranavir - TPV, Aptivus®

Standarddosis: TPV/r 500/200 mg BID mit einer Mahlzeit

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [8]	MVC 150 BID + TPV/r 500/200 BID: Kein Effekt auf MVC	Keine Dosisanpassung.
Integrasehemmer		
RGV [9]	RGV 400 BID + TPV/r 500/200 BID: RGV ↓ 24 % (Cmin ↓ 55 %)	Keine Dosisanpassung.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
NRTIs		
ABC [1]	ABC ↓ 40 % (Mechanismus unklar)	Möglichst vermeiden.
AZT [22]	AZT + TPV/r 500/100 BID oder 750/200 BID: AZT ↓ 43 %	
DDI [2]	DDI ↓	Vermeiden. Klinische Signifikanz nicht gesichert. DDI 2h vor oder nach der Einnahme von TPV/r.
TDF [2]	TDF 300 QD + TPV/r 500/100 BID oder 750/200 BID: TPV Cmax ↓ 11-17 % , TDF Cmax ↓ 23-38 %	Vermeiden.
NNRTIs		
EFV [2]	EFV 600 QD + TPV/r 500/100 BID: TPV ↓ 31 %, EFV unverändert EFV 600 QD + TPV/r 750/200 BID: EFV u. TPV: Unverändert	Limitierte Daten. Bisher keine Dosisanpassung notwendig .
NVP [3]	NVP 200 BID + TPV/r 1250/200 BID: TPV ↓ 15 %, NVP ↓ 20 %	Limitierte Daten. Bis jetzt keine Dosisanpassung.
PIs		
APV [4]	APV 600 BID + TPV/r 500/200 BID: APV ↓ 45 % (Cmin ↓ 56 %)	Vermeiden.
ATV [6]	ATV 300 QD + TPV/r 500/100 BID: ATV ↓ 68 % (Cmin ↓ 81 %), TPV Cmin ↑ 75 %	Vermeiden.
IDV [5]	Keine Daten	Vermeiden.
LPV/r [4]	LPV/r 400/100 BID + TPV 500 BID: LPV ↓ 49 % (Cmin ↓ 55 %)	Vermeiden.
NFV	Keine Daten	Vermeiden.
SQV [4]	SQV 1000 BID + TPV/r 500/200 BID: SQV ↓ 70 % (Cmin ↓ 81 %)	Vermeiden.

Literatur

- Goebel FD, Sabo JP, MacGregor TR, et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Screen of Three Doses of Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) in HIV-Infected Patients on Stable Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), HIV DART. 2002; Naples.
- Roszkó PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
- Sabo J, MacGregor T, Lamson M, et al. Pharmacokinetics of tipranavir and nevirapine. Abstract 249, 10th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research 2004, Toronto.
- Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of B1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
- Leen C. Pharmacokinetics of indinavir when co-administered with tipranavir/ritonavir. Abstract P299, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
- Sabo JP, Elgadi M, Wruck J, et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. Abstract 41, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
- Abel, et al. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetic of Maraviroc in healthy volunteers. Abstract LBPE 4.3/15, 10th EACS 2005, Dublin.
- Raffi F, Battegay M, Rusconi S, et al. Combined tipranavir and enfuvirtide use associated with higher plasma tipranavir concentrations but not with increased hepatotoxicity: sub-analysis from RESIST. AIDS 2007; 21(14): 1977-80. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17721109>.
- Wenning LA, Hanley H, Stone J, et al. Effect of tipranavir + ritonavir on pharmacokinetics of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-374.

Zidovudin - AZT, Retrovir[®] (Komponente von Combivir[®], Trizivir[®])

Standarddosis: AZT 250 mg oder 300 mg BID

Substanz	Interaktionen	Kommentar
CCR5-Inhibitoren		
MVC [3]	Kein Effekt auf AZT	Keine MVC Dosisanpassung.
NRTIs		
D4T [1]	Antagonismus	Vermeiden.
NNRTIs		
	Keine signifikanten IA bekannt	
PIs		
TPV/r [2]	TPV/r 500/100 BID oder 750/200 BID + AZT: AZT ↓ 33 - 43 %	Vermeiden. Klinische Signifikanz bisher nicht gesichert.

Literatur

1. Fachinformation: Retrovir[®], Firma GlaxoSmithkline.
2. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
3. Russell D, et al. The effect of maraviroc on the pharmacokinetic of AZT/3TC in healthy volunteers. Abstract 30, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

Teil 2: ART + Begleitmedikation

Antibiotika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Clarithromycin	Theoretisch: Clarithromycin ↑, PIs ↑ NW: Durchfall, metall. Geschmack, QT-Verlängerung bei ATV [4] ATV/r, TPV/r: Clarithromycin ↑, aktiver Clarithromycin-Metabolit ↓, ATV ↑ 30 %, TPV ↑ 66 %	Alternativ Azithromycin [6], nicht bei NFV, Dosisreduktion von Clarithromycin bei Leber- und Niereninsuffizienz. ATV: Vermeiden oder Cla- rithromycin-Dosis halbieren ATV, TPV: Vermeiden bei H.-Influenzae-Infektionen. Alternativ Azithromycin [6], nicht bei NFV
Erythromycin	Theoretisch: PIs ↑, Erythromycin ↑	Alternativ Azithromycin [6], nicht bei NFV
Azithromycin	NFV 750 TID: Azithromycin ↑ > 100 %, NFV ↓ 28 % [1,5]	Vorsicht: Nebenwirkungen von Azithromycin.
NNRTIs		
Clarithromycin [1,7,8]	EFV, NVP: Clarithromycin ↓, akti- ver Clarithromycin-Metabolit ↑, NVP ↑ 26 %, Exantheme ↑	NVP: Leberwerte überwachen.
Erythromycin [4]	Theoretisch: EFV u. NVP ↑	Alternativ Azithromycin [1]. Vorsicht: EFV u. NVP-NW. Alternativ: Azithromycin [1].
NRTIs		
Aminoglykoside	TDF: Additive Nephrotoxizität	Vermeiden.
Atovaquon	AZT ↑ 35 %	Cave NW von AZT.
Clarithromycin [9]	AZT ↓ 10 - 25 %	Einnahme evtl. 2-4 h versetzen
Cotrimoxazol [2]	AZT: Evtl. Hämatotoxizität ↑	Vermeiden.
Dapson [1]	AZT: Evtl. Hämatotoxizität ↑, D4T, DDI: Risiko d. Neuropathie ↑	AZT, D4T, DDI: Vermeiden.
Isoniazid [1]	D4T, DDI: Risiko Neuropathie ↑	D4T, DDI: Vermeiden.
Pentamidin (i.v.)	D4T, DDI: Pankreastoxizität ↑, TDF: Evtl. additive Nephrotoxizität	DDI, D4T, TDF: Vermeiden.
CCR5-Inhibitoren		
Clarithromycin [10]	Theoretisch: MVC ↑	Evtl. MVC 150 BID.

Literatur

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. Mummaneni V, Randall D, Chabuel D, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with clarithromycin in healthy subjects. Abstract H-1717, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
4. Michalets E. Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. Ann Pharmacother 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>.
5. Amsden GW, Foulds G. The pharmacokinetics of azithromycin and nelfinavir when coadministered in healthy volunteers. Abstract 1651, 40th ICAAC 2000, Toronto.
6. van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of clarithromycin in healthy volunteers. Abstract A-457, 44th ICAAC 2004, Washington.
7. Benedek ICH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic studies in healthy volunteers with efavirenz and the macrolide antibiotics, azithromycin and clarithromycin. Abstract 347, 5th CROI 1998, Chicago.
8. Robinson P, Gigliotti M, Lamson M, et al. Effect of the reverse transcriptase inhibitor nevirapine, on the steady-state pharmacokinetics of clarithromycin in HIV-positive patients. Abstract 374, 6th CROI 1999, Chicago.
9. Polis MA, Piscitelli SC, Vogel S, et al. Clarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with HIV-infection. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1997; 41: 1709-14. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9257746>.
10. Fachinformation Maraviroc, Pfizer

Antidepressiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Trizyklische Antidepressiva Johanniskraut	Theoretisch: Evtl. PIs ↑, trizyklische Antidepressiva ↑ [1,2] Theoretisch: PIs ↓ [1,4]	Anticholinerge NW überwachen. Alternativ: Citalopram. Vermeiden. Alternativ: Citalopram.
SSRI: Citalopram	Keine signifikanten IA bekannt	
SSRI: Fluvoxamin SSRI: Fluoxetin	Theoretisch: PIs ↑ Theoretisch: Fluoxetin ↑, PIs ↑ RTV (100 - 600 BID): Serotonin-Syndrom [3]	NW der PIs überwachen. Vermutlich hohes IA-Potential Lange HWZ: 4 Tage. Auf Toxizitäten achten.
SSRI: Paroxetin	FPV/r: Paroxetin ↓ 60 % [6], DRV/r: Paroxetin ↓ 30 - 40 % [1,10]	Vorsicht. Wirksamkeit beobachten, evtl. Paroxetin-Dosis anpassen.
SSRI: Sertralin	TPV/r: Sertralin ↑ [1] DRV/r: Sertralin (50 QD) ↓ 40 % [10]	Große therapeutische Breite: Evtl. Sertralin-Dosis anpassen.
Trazodon [5] Venlafaxin [8]	IDV, DRV/r, RTV: Trazodon ↑ Theoretisch: Venlafaxin ↑, PIs ↑ IDV ↓ 28 %, Venlafaxin unverändert	Evtl. Trazodon-Dosis senken. Widersprüchliche Daten. PI/r: Venlafaxin ↑, PIs: TDM.
Bupropion	Theoretisch: Bupropion ↑ Bupropion 150 QD/BID + NFV, EFV, RTV 100 BID: Keine Krampfanfälle [10] LPV/r 400/100 BID + Bupropion 100 Einzeldosis: Bupropion ↓ 57 [12]	Bupropion-NW überwachen. Vorsicht bei RTV. Evtl. Erhöhung der Bupropion Dosis.
NNRTIs		
Johanniskraut	Theoretisch: EFV ↓, NVP ↓ [1,7]	Vermeiden.
CCR5-Inhibitoren		
Johanniskraut	Theoretisch: MVC ↓ [1]	Vermeiden.
Integrasehemmer		
Johanniskraut [11]	RGV: Keine signifikanten IA erwartet	Keine Dosisanpassung.

Literatur

1. Fachinformationen: Aptivus®, Celsentri®, Kaletra®, Prezista®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®.
2. Richelson E. Pharmacokinetic interactions of antidepressives. J Clin Psychiatry 1998; 59: 22-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9720479>.
3. DeSilva KE, LeFlore DB, Marston BJ, et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. AIDS 2001; 15:1281-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11426073>.
4. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. Lancet 2000; 355:547-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10683007>.
5. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. J Clin Pharmacol 2003; 43:414-22. <http://jcp.sagepub.com/cgi/content/abstract/43/4/414>.
6. Bienen A, van der Lee M, Verweij-van Wissen C, et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers. Abstract 13, 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
7. de Maat MM, Hoetelmans RM, Mathot RA, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. AIDS 2001; 15:420-1. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11273226>.
8. Levin GM, Nelson LA, DeVane CL, Preston SL. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. Psychopharmacol Bull 2001; 35:62-71. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12397887>.
9. Park-Wyllie LY, Antoniou T. Concurrent use of bupropion with CYP2B6 inhibitors, nelfinavir, ritonavir and efavirenz: a case series. AIDS 2003; 17(4): 638-40. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12598790>.
10. Sekar V, De Paepe E, De Marez E, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir (TMC114), a new protease inhibitor, and the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine and sertraline. Abstract P295, 8th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2006, Glasgow.
11. Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.
12. Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, et al. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 69-75. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17186001>.

Antikonvulsiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Carbamazepin, Phenytoin, Primidon	Theoretisch: PIs ↓, Carbamazepin ↑, Phenytoin ↑, Primidon ↑ [1-5] Fallbericht: LPV/r: Carbamazepin ↑ 46 %, Carbamazepin-Toxizität ↑	Vermeiden: Carbamazepin, Phenytoin, Primidon. Theoretische Alternative: Gabapentin, Levetiracetam.
Lamotrigin	LPV/r: Lamotrigin ↓ 56 %, TPV/r: Theoretisch: Lamotrigin ↓	LPV/r: Evtl. Lamotrigin-Dosis um 200 % erhöhen [5].
Valproinat	Evtl. LPV/r ↑ [4]	Engmaschige Valproinat- Spiegel-Kontrolle und ggf. Dosisanpassung [8]. TDM: Antikonvulsiva [1,6].
Phenytoin	NFV: Phenytoin ↓	
NNRTIs		
Carbamazepin, Phenytoin, Primidon	Theoretisch: EFV ↓, NVP ↓ Antikonvulsiva ↓ [1]	Vermeiden oder TDM. Al- ternativ: Gabapentin, Levetira- cetam, Valproinat, Lamotrigin. TDM.
Oxcarbazepin	Theoretisch: EFV ↓, NVP ↓, Oxcarbazepin ↓ [1] Studie: Adäquate EFV-Spiegel [9]	
Valproinat	Fallbericht: Nach Initiation von EFV: Valproinat ↓ 50 % [10]	Mechanismus unklar.
NRTIs		
Fosphenytoin, Phe- nytoin, Valproinat	AZT Clearance ↓ 30 % Phenytoin ↑↓, AZT ↑ 79 % [3]	TDM von Phenytoin. Cave AZT-NW.
Integrasehemmer		
Phenytoin, Phenobarbital	Evtl. RGV ↓ [11]	Interaktionspotential vorhan- den: TDM.

Literatur

- Fachinformationen: Agenerase®, Crixivan®, Kaletra®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
- Hugen PWH, Burger DM, Brinkmann K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 465-70. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10772431>.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>.
- DiCenzo R, Petersen D, Cruttenden K, et al. Effect of Valproic Acid Coadministration on Plasma Efavirenz and Lopinavir Concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48: 4328-31. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15504860>.
- van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede H, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80: 159-68. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15748098>.
- Schippers EF, Eugen PW, den Hartigh J, et al. No drug drug interaction between nelfinavir and indinavir mefloquine in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2000; 14: 2794-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11125902>.
- Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and Nelfinavir. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1190-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16720703>.
- Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother* 2006; 40:147-50. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16368918>.
- Goicoechea M, Best B, Capparelli E, et al. Concurrent use of efavirenz and oxcarbazepine may not affect efavirenz plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006; 43:116-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16758435>.
- Saraga M, Preisig M, Zullino DF. Reduced valproate plasma levels possible after introduction of efavirenz in a bipolar patient. *Bipolar Disord* 2006; 8:415-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16879143>.
- Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.

Antimykotika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Itraconazol, Ketoconazol [1-5,7,8]	Theoretisch: PIs ↑, Ketoconazol, Itraconazol ↑	PI- u. Azol-NW überwachen. ATV/DRV/LPV/TPV/r: Ketoconazol- u. Itraconazol-Dosen: < 200 mg/d. Alternative: Fluconazol (Ausnahme: TPV/r). NFV, SQV: Keine Dosisanpassung.
Voriconazol [1,8]	RTV 100 BID + Voriconazol: Voriconazol ↓ 39 %	Vermeiden.
Fluconazol [1,8]	Keine signifikanten IA (Ausnahme TPV: Fluconazol ↑ 56 %)	TPV/r: Vorsicht , Fluconazol-Dosen nicht > 200 mg/d.
Caspofungin [1]	Keine signifikanten IA (Ausnahme NFV)	NFV: Evtl. Erhöhung der Caspofungin-Dosis.
NNRTIs		
Itraconazol, Ketoconazol [10]	Theorie: EFV ↑, Keto/Itraconazol ↓, NVP ↑ 28 %, Ketoconazol ↓ 63 %	Alternativ: Fluconazol [2].
Fluconazol [3]	NVP ↑ 100 %, Transaminasen ↑	TDM von NVP.
Voriconazol [1,9]	EFV: Voriconazol 77 % ↓, EFV ↑ 44 %	NNRTIs: Vermeiden. NVP: Keine Daten.
NRTIs		
Fluconazol	AZT ↑ 74 % [4]	AZT-NW überwachen.
Amphotericin B [2]	TDF: Evtl. additive Nephrotoxizität	Vermeiden.
CCR5-Inhibitoren		
Ketoconazol, Itraconazol [1,11]	Ketoconazol 400 QD + MVC 100 BID: MVC ↑ 400 %, Itraconazol: Theoretisch: MVC ↑	Ketoconazol u. Itraconazol: MVC 150 BID.
Fluconazol [1]	Fluconazol: Keine sign. IA erwartet	Fluconazol + MVC 300 BID: Kombination mit Vorsicht.
Integrasehemmer		
Azole [12]	RGV: Keine IA erwartet	

Literatur

- Fachinformationen: Aptivus®, Celsentri®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
- Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
- O'Mara E, Randall D, Uderman H, et al. Steady-state pharmacokinetics interaction study between BMS-232632 and ketoconazole in healthy subjects. Abstract 1646, 40th ICAAC 2000, Toronto.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- Michalets E: Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. Ann Pharmacother 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>.
- Kerr B, Yuen G, Daniels R, et al. Strategic approach to nelfinavir mesylate (NFV) drug interactions involving CYP3A metabolism. 4th National CROI 1997, Washington.
- Cardiello P, Samor T, Burger D, et al. Pharmacokinetics of lower doses of saquinavir soft gel caps (800 and 1200 mg BID) boosted with itraconazol in HIV+ patients. Antivir Ther 2003; 8: 245-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12924542>.
- van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of fluconazole in healthy volunteers. Abstract 20, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
- Fachinformation: Vfend®, Firma Pfizer.
- Lamson M, Robinson P, Gigliotti M, et al. The pharmacokinetic interactions of nevirapine and ketoconazol. Abstract 12218, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva.
- Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction data for Maraviroc. Abstract 76, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.

Ergotamine und Ergotaminderivate (Migränemittel)

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs Ergotamine, Ergotaminderivate	Theoretisch: Ergotamine ↑ [1] Lebensbedrohlicher Ergotismus ↑	Vermeiden. Theoretische Alternative: Triptane.

Literatur

13. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.

Heilpflanzen, Vitamine und Nahrung

Über Interaktionen von pflanzlichen Wirkstoffen mit der ART gibt es nur wenige Studien, so dass oft auf theoretische Überlegungen zurückgegriffen werden muss. Die Bekanntesten sind in der Tabelle aufgelistet. Die Heilpflanzen werden mit ihren Interaktionen und Gefahrenpotential ausführlich auf der Webseite www.hiv-wechselwirkungen.de beschrieben.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs / NNRTIs Grapefruitsaft [1] Vitamin C (1 g)	IDV 26 % ↓, APV ↓, SQV ↑ IDV 800 TID: IDV-Cmin ↓ 32 % (nicht signifikant) [2]	Vermeiden [1]. Vermeiden: Vitamin C Dosen > 1 g/d über längeren Zeitraum.
Knoblauchkapseln: Allicin 300 mg QD	SQV 1200 TID: SQV ↓ 51 % [3]	Vermeiden.
Ginseng	Theoretisch: PIs, NNRTIs ↓ [4]	Vermeiden.
Johanniskraut	CCR5-Inhibitoren, PIs, NNRTIs ↓ RGV: Keine signifikanten IA erwartet	Vermeiden. Keine Dosisanpassung.

Literatur

- Shelton MJ, Wynn HE, Hewitt RG, DiFrancesco R. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetic exposure to indinavir in HIV-positive subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:435-442. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11304900>.
- Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, et al. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Abstract A-1610, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34:234-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11740713>.
- Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, et al. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 Enzyme catalytic activity. *Life Sci* 1999; 65 (15): PL209-14. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10574228>.

Herz-/Kreislaufmedikamente

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs Calcium-Antagonisten [1-2,5]	Theoretisch: Ca-Antagonisten ↑ Fallbericht: LPV/r + Nifedipin 30 mg BID: Nifedipin-Toxizität: Hypotonie, Oligurie, Ödeme, Kreatinin-Anstieg	Vermeiden oder Dosis der Ca-Antagonisten reduzieren.
Diltiazem	ATV: Diltiazem ↑ 200 %	Diltiazem Dosis um 50 % reduzieren.

790 Interaktionen

Bosentan	Theoretisch: PIs ↓	Vermeiden oder TDM. Alternative: Sildenafil (siehe PDE) [3,4].
Antiarrhythmika [1-2]	Theoretisch: Antiarrhythmika ↑ TPV/r: Potential für schwere, lebens- bedrohliche Arrhythmien	Vermeiden , ggf. Antiarrhythmika niedriger dosieren und engmaschig überwachen.
NNRTIs		
Ca-Antagonisten	Theoretisch: Ca-Antagonisten ↓↑	Siehe oben.
Bosentan	Theoretisch: NNRTIs ↓	Siehe oben.
Antiarrhythmika	Theoretisch: Antiarrhythmika ↓↑	Vermeiden , ggf. mit geringer Antiarrhythmika-Dosis starten.

Literatur

- Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®, Telzir®.
- Rossi DR, Rathbun C, Slater LD. Symptomatic ortostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002; 22: 1312-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12389881>.
- Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. *Pneumologie* 2002; 56: 665-72. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12442206>.
- Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. *Lancet* 1999; 353: 840. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981>.
- Baeza MT, Merino E, Boix V, et al. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. *AIDS* 2007; 21:119-20. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=7148963>.

Hypnotika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Barbexaclon, Phenobarbital	Theoretisch: PIs ↓	Vermeiden oder TDM.
Benzodiazepine (u. a. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	Theoretisch: Benzodiazepine ↑ NW: verlängerte Sedierung, Desorientierung [1,2]	Vermeiden : Alprazolam, Midazolam, Triazolam. Alternativ: Oxazepam, Lorazepam, Temazepam.
NNRTIs		
Barbexaclon, Phenobarbital	Theoretisch: EFV ↓, NVP ↓, Benzodiazepine ↓	Siehe oben.
Benzodiazepine [3]	Theoretisch: Benzodiazepine ↓	Siehe oben.
CCR5-Inhibitoren		
Midazolam [1,4]	Midazolam 7,5 + MVC 300 BID: Keine klinisch signifikanten IA	Keine Dosisanpassung .
Integrasehemmer		
Midazolam [5]	Midazolam 2 + RGV: Keine klinisch signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.

Literatur

- Fachinformationen: Agenerase®, Aptivus®, Celsentri®, Crixivan®, Fortovase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
- Agarwala S, Russo R, Mummaneni V, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with ritonavir in healthy subjects. Abstract H1716, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
- Michalets E. Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>.
- Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction data for Maraviroc. Abstract 76, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Iwamoto M, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction of MK-0518 on midazolam. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV-infection. Glasgow. November 2006. Abstract P300.

Immunsuppressiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	Starke Spielschwankungen der Immunsuppressiva [1-6] z.B. LPV/r: Tacrolimus ↑ 2000 % SQV: Cyclosporin ↑ 300 % [2,3]	Individuelle Dosisanpassung der Immunsuppressiva. TDM.
NNRTIs		
Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	EFV: Evtl. Immunsuppressiva ↓↑ [7] NVP: Evtl. Immunsuppressiva ↓	Individuelle Dosisanpassung der Immunsuppressiva. TDM.
NRTIs		
Cyclosporin, Tacrolimus	Keine Daten, evtl. additive Nephrotoxizität	Vermeiden , v. a. bei vorge-schädigter Niere.

Literatur

- Fachinformationen: Kaletra®, Prezista®.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- Brinkmann K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between Saquinavir and Cyclosporine. Ann Intern Med 1998; 129: 914-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9867740>.
- Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, et al. Effect of co-administered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. Liver Transpl 2003; 9: 954-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942457>.
- Faivre L, T. H., Vincent I, Abbara C, et al. Potent drug interactions between tacrolimus and lopinavir/ritonavir therapy in HIV-infected liver transplant recipients. Abstract 26, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=12200788>.
- Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, et al. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. AIDS 2002; 16: 505-6.

Neuroleptika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
U. a. Chlorprothixen, Flupendixol, Haloperidol, Pimozid, Risperidon, Sertindol	Theoretisch: Neuroleptika ↑ [1-4] TPV, DRV: Potential für schwere lebensbedrohliche Reaktionen wie kardiale Arrhythmien	Vermeiden: Pimozid. Übrige Neuroleptika: Cave NW. Zu bevorzugen: Atypische Neuroleptika (weniger anticholinerg).
NNRTIs		
Neuroleptika (siehe oben) [1,2]	1. Theoretisch: Neuroleptika ↓↑ 2. Clozapin: Aktiver Metabolit ↑ 3. Pimozid: QT-Verlängerung	Siehe oben.

Literatur

- Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- Tseng AL, Foisy MM. Significant Interactions with New Antiretrovirals and Psychotropic Drugs. Ann Pharmacother 1999; 33: 461-73. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10332538>.
- Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>.

Orale Kontrazeptiva

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Ethinylestradiol (EE) Norethindron (NE)	LPV/r, NFV, TPV/r, DRV EE ↓ 42-50 %, NE ↓ 14-18 % [1,2] ATV: EE ↑ 48 %, NE ↑ 110 % RTV: EE ↓ [2] FPV/r: EE ↑ 32 %, NE ↑ 18 % APV ↓ 22 % (Cmin ↓ 20 %) [1] IDV: EE ↑ 24 %, NE ↑ 26 % [2] SQV (Einzeldosis): Kein Effekt der Hormone auf die SQV-Spiegel [3]	Vermeiden. Keine hormonelle Kontrazeption. Zusätzliche Verhütungsmethoden. Hormonelle NW überwachen, bei Hormonsubstitution ggf. niedriger dosieren. Vermeiden. Keine Dosisanpassung. Daten nicht ausreichend. Zusätzl. Verhütungsmethoden.
NNRTIs		
Ethinylestradiol (EE) Norethindron (NE) Medroxyprogesteronacetat [6]	EFV: EE ↑ 37 % [1] NVP: EE ↓ 29 %, NE ↓ 18 % [4] EFV, NVP: Keine klinisch signifikanten IA	Daten nicht ausreichend. Zusätzliche Verhütungsmethoden.
NRTIs		
Ethinylestradiol Norgestimat [5]	TDF: Keine klinisch signifikanten IA	
CCR5-Inhibitoren		
Ethinylestradiol Levonorgestrel [7]	MVC 100 BID: Keine klinisch signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.
Integrasehemmer		
Ethinylestradiol (EE) Norgestimat (NE)	RGV: EE unverändert, NE ↑ 14 % (nicht signifikant) [8]	Keine Dosisanpassung.

Literatur

- Fachinformationen: Agenerase®, Aptivus®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®, Viracept®.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- Frohlich M, Burhenne J, Martin-Facklam M, et al. Oral contraception does not alter single dose saquinavir pharmacokinetics in women. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 244-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14998420>.
- Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. Journal of the Acquired Immune Deficiency Syndrome 2002; 29: 471-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11981363>.
- Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Tenofovir DF and oral contraceptives: Lack of a pharmacokinetic drug interaction. Abstract A-1618, 43rd ICAAC 2003. Chicago. http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1618_poster.pdf.
- Cohn SE, Park JG, Watts DH, et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. Clin Pharmacol Ther. 2007; 8:222-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=7192768>.
- Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction for maraviroc. Abstract 76, 6th Int Wor Clin Phar HIV Ther 2005, Quebec.
- Anderson MS, Wenning L, Moreau A, et al. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of oral contraceptives. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. September 17-20, 2007. Abstract A-1425.

Phosphodiesterase Typ 5 (PDE 5) Inhibitoren

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Sildenafil [1-4,6]	Sildenafil (Einzeldosis 100) + RTV 500 BID: Sildenafil ↑ 1000 % IDV: Sildenafil (25) ↑ 304 % [5].	PIs: Sildenafil 25 mg/48 h. IDV: Sildenafil 12,5 mg/48 h

Tadalafil	TPV/r, DRV/r: Tadalafil ↑ [1]	DRV/r: Tadalafil 10 mg/72 h.
Vardenafil	TPV/r, DRV/r: Vardenafil ↑ [1] IDV: Vardenafil ↑ 1600 %, IDV ↓ 30 %	DRV/r: Vardenafil 2,5 mg/72 h.

NNRTIs

Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil	Theoretisch: PDE5-Inhibitoren ↓↑	Niedrigste Startdosis. Dosis individuell anpassen.
-----------------------------------	----------------------------------	--

CCR5-Inhibitoren

MVC	Keine signifikanten IA	Keine Dosisanpassung.
-----	------------------------	-----------------------

Integrasehemmer

RGV	Keine IA erwartet [7]	Keine Dosisanpassung.
-----	-----------------------	-----------------------

Literatur

- Fachinformationen: Aptivus®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®.
- Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. Lancet 1999; 353: 840. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981>.
- Schippers EF, Eugen PW, den Hartigh J, et al. No drug drug interaction between nelfinavir and indinavir mefloquine in HIV-1 infected patients. AIDS 2000; 14: 2794-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11125902>.
- Bratt G, Stahle L. Sildenafil does not alter nelfinavir pharmacokinetics. Therapeutic Drug Monitoring 2003; 25: 240-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12657921>.
- Merry C, Barry MG, Ryan M, et al. Interaction of sildenafil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. AIDS 1999; 13: 101-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10546851>.
- Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 99-107. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9161669>.
- Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.

Protonenpumpenhemmer (PPIs), H2-Blocker, Antazida

Interaktionen mit PPIs treten aufgrund der pH-Wert-Verschiebung im Magen auf und nicht durch eine veränderte Metabolisierung. Manche Proteasehemmer können sich bei einem basischen pH-Wert nicht vollständig im Magen lösen und werden nur teilweise resorbiert. Da alle PPIs den pH-Wert solange verändern bis sich die H⁺/K⁺-ATPasen wieder regeneriert haben (ca. 1-3 Tage), gibt es innerhalb der PPIs keine Alternative. Bei den H2-Blockern und Antacida ist die Wirkung dagegen nach 10 bzw. 2 Stunden wieder aufgehoben, sodass durch eine zeitliche Verschiebung der Einnahme Interaktionen vermieden werden können.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
Pis PPIs, H2-Blocker, Antazida	Theoretisch: ATV ↓ [3], NFV ↓ [13], IDV ↓ [1], TPV/r ↓ [1] (Pis benötigen sauren pH-Wert)	Vermeiden: PPIs. Bei H2-Blockern 10 Std Abstand, TDM. Antazida: 2h Abstand.
Antazida	Keine IA: LPV/r, FPV, DRV [5,6,9]	
PPIs: Omeprazol (OMP) (20/40 QD)	Theoretisch: ATV ↓, IDV ↓ [1], TPV/r ↓ 25 - 29 % [11] ATV/r 300/100 QD + OMP 40: ATV ↓ 76 % [1] ATV/r 400/100 QD + OMP 20 (12 h Abstand): ATV ↓ ~ 30 % [3] NFV ↓ [13], IDV ↓ [8] SQV ↑ 57-82 % [12, 14] ohne vermehrte NW	ATV, IDV, TPV/r: Antazida 2h vor oder nach PI-Einnahme. PPIs + ATV/r: Möglichst Vermeiden. Wenn klinisch notwendig: TDM, erhöhen auf ATV/r 400/100 QD mit max. Omeprazol 20 mg QD. Vermeiden: NFV, IDV, SQV: TDM.

794 Interaktionen

H2-Blocker: Cimetidin	Theoretisch: Cimetidin ↑ SQV 1200 BID + Cimetidin 400 SID: SQV ↑ 120 % [10]	PIs: Vermeiden. Theoretische Alternative: Ranitidin, Famotidin.
Ranitidin Famotidin	FPV/r: APV ↓ 18 - 30 % [1,7] ATV 400 QD + Famotidin: ATV ↓ ATV/r 400/100 QD + Famotidin: ATV-Spiegel adäquat [4]	Interaktion unwahrscheinlich. Nur geboostertes ATV/r. H2-Blocker mindestens 10 Std Abstand.
Cisaprid	Risiko der QT-Prolongation ↑ [1]	Vermeiden.
NNRTIs		
Cimetidin [2]	Theoretisch: EFV, NVP ↑	Alternativ: Ranitidin.
Integrasehemmer		
Omeprazol	RGV 400 Einzeldosis + Omeprazol: RGV ↑ 321 % [15]	Vermeiden: PPIs u. pH-Wert erhöhenden Arzneimittel.

Literatur

- Fachinformationen: Aptivus®, Crixivan®, Prezista®, Reyataz®, Telzir®.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- Eley, et al. Effect of omeprazole 20 mg daily on the bioavailability of multiple-dose atazanavir with ritonavir in healthy subjects. 8th Int Workshop Clin Pharmacol 2007, Budapest. Abstract 66.
- Agarwala S, Child M, Wang Y, et al. Pharmacokinetic effect of famotidine on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 11, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Sekar VJ, Lefebvre E, De Paep E. Pharmacokinetic interaction between darunavir boosted with ritonavir and omeprazole or ranitidine in human immunodeficiency virus-negative healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:958-61. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17210768>.
- Selton MJ, Wire MB, Lou Y, et al. Co-administration of esomeprazole (ESO) with fosamprenavir (FPV) has no impact on steady-state plasma amprenavir (APV) pharmacokinetics (APV10031). Abstract 24, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Ford SL, Wire MB, Lou Y, et al. The effect of antacids and ranitidine on the pharmacokinetic of GW433908 (APV10007). Abstract A-1606, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Burger DM, Hugen PW, Kroon FP, et al. Pharmacokinetic interaction between the proton pump inhibitor omeprazole and the HIV protease inhibitor indinavir. AIDS 1998; 12: 2080-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9814882>.
- Chiu YL, Klein CE, Woodward WC. Lack of effect of gastric acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDS 2007; 21:247-51. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17461719>.
- Boffito M, Trentini, Raiteri R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir co-administered with cimetidine. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 1081-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12461038>.
- van Heeswijk RP, Sabo J, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. Abstract 5.2, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
- Winson A, Back D, Flechter C. Effect of omeprazole on the pharmacokinetic of saquinavir 500 mg formulation in healthy male and female volunteers. AIDS 2006; 20:1401-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16791014>.
- Fang A, et al. Omeprazole significantly decreases Nelfinavir Systemic exposure in healthy subjects. Abstract A-384, 46th ICCAC 2006, San Francisco.
- Singh K, Dickinson L, Back D, et al. Saquinavir plasma pharmacokinetics during co-administration with omeprazole in HIV infected subjects. Abstract 62, 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.
- Fachinformation Isentress® Fa. MSD, Stand Dezember 2007.

Statine (Lipidsenker)

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Lovastatin, Simvastatin [1,5]	Theoretisch: Statine ↑ [3,4] NFV: Simvastatin (20 mg) ↑ 506 % SQV/r 400/400 BID: Simvastatin (40 mg) ↑ 3160 % [6] Fallbericht: Rhabdomyolyse unter ATV 400, Simvastatin (80 mg) [11]	Vermeiden: Simvastatin, Lovastatin . Alternative: Pravastatin (DRV/r: Niedrige Startdosis), Fluvastatin.

Atorvastatin [1,2,5,6,7]	NFV < FPV/r < TPV/r + Atorvastatin (10 mg): ↑ 75 - 936 % LPV/r: Atorvastatin (20 mg) ↑ 590 % DRV/r: Atorvastatin (10 mg) ↓ 15 % vs. Atorvastatin (40 mg) allein SQV/r 400/400 BID: Atorvastatin (40 mg) ↑ 450 % [6]	Niedrige Startdosis von Atorvastatin (10 mg). Alternative: Pravastatin (DRV/r: Niedrige Startdosis), Fluvastatin [4].
Pravastatin	LPV/r: Pravastatin (20 mg) ↑ 30 % DRV/r: Pravastatin (40 mg) ↑ 80-500 % [14] SQV/r 400/400 BID: Pravastatin (40 mg) ↓ 35 % [6]	DRV/r: Niedrige Startdosis von Pravastatin. Nur einzelne Patienten hatten extrem hohe Werte (genetischer Polymorphismus).
Ezetimib [13]	LPV/r oder NVP + Ezetimib + Pravastatin: Keine klinisch sign. IA	Patienten ohne ausreichendes Ansprechen auf Pravastatin.
NNRTIs		
Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin	EFV: Statine ↓ 40-58 % [8] NVP: Statine ↓ [9,]	Theoretische Alternative: Fluvastatin, Pravastatin.
CCR5-Inhibitoren		
Statine [1]	MVC: Keine IA erwartet	Keine Dosisanpassung.
Integrasehemmer		
Statine [12]	RGV: Keine IA erwartet	Keine Dosisanpassung.

Literatur

- Fachinformationen: Aptivus®, Celsentri®, Crixivan®, Fortovase®, Viracept®.
- Wire MB, Baker KL, Moore KHP, et al. The pharmacokinetic interaction of GW 433908 with atorvastatin and 908/ritonavir with atorvastatin (APV 10013). Abstract A1622, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Carr RA, Andre AK, Bertz RJ, et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin. Abstract 1644, 40th ICAAC 2000, Toronto.
- Doser N, Kubli S, Telenti A et al. Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. AIDS 2002; 16: 1982-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12351967>.
- Bartlett G. New guidelines for management of dyslipidemia from IDSA and the ACTG.. Hopkins HIV Rep. 2004;16:4-5. Hsyu PH, Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3445-50. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709322>.
- Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Abstract LB6, 7th CROI 2000, San Francisco.
- van Heeswijk RP, Sabo J, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. Abstract 5.2, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
- Gerber JG, Fichtenbaum CJ, Rosenkranz S, et al. Efavirenz is a significant inducer of simvastatin and atorvastatin metabolism: results of ACTG A5108 study. Abstract 603, 11th CROI 2004, San Francisco.
- Robinson P, Gigliotti M, Lamson M, et al. Effect of the reverse transcriptase inhibitor nevirapine, on the steady-state pharmacokinetics of clarithromycin in HIV positive patients. Abstract 374, 6th CROI 1999, Chicago.
- Bonnet F, Aurillac-Lavignolle V, Breilh D, et al. Pravastatin in HIV-infected patients treated with Protease-Inhibitors: a placebo controlled randomized study. HIVClin Trials 2007; 8:53-60. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17434849>.
- Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. J Am Board Fam Med 2007;20:411-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17615423>.
- Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.
- Negredo E, Moltó J, Puig J, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. AIDS 2006; 20:2159-65.
- Sekar V et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction between darunavir and the lipid-lowering agent pravastatin. Abstract 54, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.

Substitution (Methadon, Buprenorphin)

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Methadon [2,4-8,15]	ATV/r, FPV/r, SQV/r: Keine klinisch signifikanten IA LPV/r: Methadon ↓ 36 % [3] TPV/r: Methadon ↓ 50 % [13] DRV/r: Methadon ↓ 16-24 %, 25 % der Patienten mit Entzugerscheinungen [14]	LPV/r, NFV, TPV/r, DRV/r: Auf Entzugssymptome achten. Ggf. Dosisanpassung von Methadon.
Buprenorphin [16,17,19]	ATV 400 o. ATV/r 300/100 QD + Buprenorphin: ↑ 67-93 % (ATV) ATV: unverändert Buprenorphin + NFV, LPV/r: Buprenorphin ↑ (nicht signifikant), PIs: Keine signifikanten PK-Veränderungen [17]	ATV/r: Evtl. Dosisreduktion von Buprenorphin notwendig. Dosisanpassung von Buprenorphin vermutlich nicht notwendig.
NNRTIs		
Methadon [1,3,9,10]	EFV: Methadon ↓ 60 % NVP: Methadon ↓	Dosiserhöhung von Methadon. Cave NNTI-Stop!
Buprenorphin [18]	EFV: Buprenorphin ↓ 49 %	Ggf. Dosiserhöhung.
NRTIs		
Methadon	AZT ↑ 41 % [3] DDI ↓ 41 % [11] TDF: Keine IA bekannt [12]	AZT-NW überwachen. Klinische Signifikanz unklar.
CCR5-Inhibitoren		
Methadon, Buprenorphin [1]	MVC: Keine IA erwartet	Keine Dosisanpassung.
Integrasehemmer		
Methadon	RGV: Keine IA erwartet [20]	Keine Dosisanpassung.

Literatur

- Fachinformationen: Agenerase®, Celsentri®, Viracept®, Viramune®.
- Friedland G, Andrews L, Schreiberman T, et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS* 2005; 19: 1635-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=16184033>.
- Antoniu T, Lin-in Tseng. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Annals Pharmacother* 2002; 36: 1598-613. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611>.
- Smith PF, Booker BM, Difrancesco R, et al. Effect of methadone or LAAM on the Pharmacokinetics of nelfinavir & M8. Abstract A-491, 41st ICAAC 2001, Chicago.
- Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Ann Pharmacother* 2000; 20: 93-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10641980>.
- Shelton M, Cloen D, Berenson C, et al. The effects of once daily saquinavir/mini-dose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone isomers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 293-304. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14973306>.
- Shelton MJ, Cloen D, Berenson C, et al. Pharmacokinetics of once daily saquinavir/ritonavir: effects on unbound methadone and alpha1-acid glycoprotein. Abstract A492, 41st ICAAC 2001, Chicago.
- Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *JAIDS*. 2001; 27: 153-60. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11404537>.
- Altice FL, Friedland GH, Cooney E. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999; 13: 957-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10371177>.
- Clarke S, Mulcahy F, Back D, et al. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practise. Abstract 88, 7th CROI 2000, San Francisco.
- Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *JAIDS* 2000; 24: 241-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10969348>.
- Smith P, Kearney B, Cloen D. Tenofovir DF does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of methadone. Abstract 869, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
- Sabo JP. Stereoselective pharmacokinetic of Metadone after coadministration after coadministration steady-state Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid in healthy volunteers. Abstract 42, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.

14. Sekar V, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir, a new protease inhibitor, and methadone. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf 2006, Glasgow.
15. Cao Y, Wire M, Lou Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers following co-administration with fosamprenavir and ritonavir in opioid-dependent subjects. Abstract 72, 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.
16. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus Ritonavir. AIDS, 2006;20:783-4.
17. McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF, et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors neftinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. Clin Infect Dis 2006; 43: S235-46. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17109310>.
18. McCance-Katz EF, Pade P, Friedland, et al. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. Abstract 653, 12th CROI 2005, Boston.
19. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, et al. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. Drug Alcohol Depend 2007; 91: 269-278. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17643869>.
20. Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.

Tuberkulostatika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
Rifampicin [1,2,10]	APV, IDV, LPV/r, ATV ↓ 75 - 89 % Theoretisch: TPV, DRV ↓ SQV/r: Leberzellschäden [2,3]	Vermeiden.
Rifabutin [1,2]	Ungeboostert ATV, FPV, IDV, SQV, DRV: Rifabutin ↑ 173-200 % IDV ↓ 33 %, SQV ↓ 40 %, DRV ↓	Vorsicht: Bei ungeboosterten PIs können PI-Spiegel sinken.
	Studien mit geboosterten PIs [1,2,4]: LPV/r, TPV/r: Rifabutin ↑ 300 % NFV 750 TID + Rifabutin 300 QD: Rifabutin ↑ 207 %, NFV ↓ 32 % [2]	PI/r + Rifabutin 150 mg 3 x / Woche: Bei NW Reduzierung der Rifabutin-Dosis. Ausnahme: NFV 1250 BID + Rifabutin 150 mg QD.
NNRTIs		
Rifampicin	EFV ↓ 26 % [1,2,5,6]	EFV: Möglich. EFV 800 QD; Patienten < 60 kg: EFV 600 QD, TDM.
Rifabutin	NVP-Cmin ↓ 68 % [2,7,8] EFV: Rifabutin ↓ 38 % [1]	NVP: Vermeiden. EFV: Rifabutin: 450 QD oder 600 2 - 3 x / Woche.
	NVP: Keine signifikanten IA [2]	NVP: Keine Dosisanpassung.
CCR5-Inhibitoren		
Rifampicin	MVC 100 BID + Rifampicin 600 QD: MVC ↓ 63 % [1,9]	Dosiserhöhung: MVC 600 BID.
Integrasehemmer		
Rifabutin	RGV: Keine signifikanten IA [11]	Keine Dosisanpassung.
Rifampicin	RGV 400 mg Einzeldosis + Rifampicin 600 QD: RGV ↓ 40 % (Cmin ↓ 61 %) [12]	Vermeiden: RGV + Rifampicin, wenn unvermeidlich: Verdoppelung der RGV-Dosis [1].

Literatur

1. Fachinformationen: Celsentri®, Crixivan®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2004; 53:37. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500>.
3. Roter Hand Brief Saquinavir, Firma Hoffmann-La Roche.
4. van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The pharmacokinetic interaction between single-dose rifabutin and steady-state tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID in healthy volunteers. Abstract A-456, 44th ICAAC 2004, Washington.
5. Sheehan NL, Richter C, Koopmans P, et al. Efavirenz is not associated with subtherapeutic EFV concentrations when given concomitantly with rifampin. Abstract 28, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

6. Almond L, Gibbons S, Davies G, et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM service: Factors influencing Efavirenz concentrations in patients taking Rifampicin. Abstract 19, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
7. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. JAIDS 2001; 28: 450-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11744833>.
8. Oliva J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis [letter]. AIDS 2003; 17: 637-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12598789>.
9. Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction data for Maraviroc, Abstract 76, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
10. Acosta EP, Kendall MA, Gerber JG, et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 3104-10. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17576825>.
11. Isentress® Prescribing Information. Merck & Co Inc, Oct. 2007.
12. Iwamoto M, et al. Rifampin modestly reduces plasma levels of MK-0518. Abstract P299, 8th International Congress on Drug Therapy in HIV-Infection 2006, Glasgow.

Virustatika

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PIs		
NRTIs		
Aciclovir	AZT: Vermehrte Lethargie [2] TDF: Additive Nephrotoxizität	TDF: Kreatininkontrolle [1].
Cidofovir	AZT: Hämatotoxizität ↑ [3] TDF: Additive Nephrotoxizität	AZT: siehe Probenecid. TDF: Kreatininkontrolle [1].
Foscarnet	AZT: Risiko der Anämie ↑ [4] (geringer als bei Ganciclovir) TDF: Additive Nephrotoxizität	AZT: Möglichst vermeiden.
Ganciclovir, Valaciclovir [5,11,12]	AZT: Hämatotoxizität ↑ [5] DDI: Risiko für Laktatazidose, Pankreatitis ↑ Ganciclovir i. v.: ddl ↑ 70 % TDF: Additive Nephrotoxizität	TDF: Vermeiden. AZT: Möglichst vermeiden. DDI: Überwachung von Amylase, Lipase u. Laktat. TDF: Kreatininkontrolle [1].
Ribavirin	AZT: In-vitro Antagonismus. Vermehrt Anämie, andere NW [7] D4T, DDI: Risiko der Laktatazidose, Pankreatitis ↑ [1, 8-10] TDF: Keine sign. IA [13] ABC: Evtl. Antagonismus	AZT: Vermeiden. D4T, DDI: Vermeiden.
	AZT: In-vitro Antagonismus. Vermehrt Anämie, Fallberichte über steigende Viruslast, erhöhte mitochondrialer Toxizität [7] D4T, DDI: In-vitro Antagonismus; Risiko der Laktatazidose, Pankreatitis ↑ [1, 8-10] TDF, ABC: Keine sign. IA [13]	ABC: Kontroverse, ob Antagonismus mit RBVAZT: Vermeiden. D4T, DDI: Vermeiden.

Literatur

1. Fachinformationen: Videx®, Viread®.
2. Cooper DA, Pehrson PO, Pedersen C, et al. The efficacy and safety of zidovudine alone or as co-therapy with aciclovir for the treatment of AIDS and AIDS-related complex: a double-blind randomized trial. AIDS 1993; 7:197-207. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=8096703>.
3. Bach MC. Possible drug interaction during therapy with azidothymidine and aciclovir for AIDS. N Engl J Med 1987; 317: 547. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=3468354>.
4. Fachinformation Foscavir®, Firma Astra Zeneca.
5. Cimoch PJ, Lavelle J, Pollard R, et al. Pharmacokinetics of oral ganciclovir alone and in combination with zidovudine, didanosine and probenecid in HIV-infected subjects. JAIDS 1998; 17: 227-34. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9495222>.

6. Ruedy J, Schlechter M, Montaner JS. Zidovudine for early HIV-infection: who, when, and how? *Ann Intern Med* 1990; 112: 721-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=1970465>.
7. Sim SM, Higgard PG, Sales SD, et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Res Hum Retr* 1998; 14: 1661-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9870320>.
8. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Lack of interference between ribavirin und nucleoside analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 1857-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10985327>.
9. Hittinger G. Mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients treated with ribavirin, interferon alpha and antiretroviral therapy. Abstract TuPeB4516, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
10. Smith DM, Puoti M, Sulkowski, et al. Symptomatic hyperlactatemia during a large Hepatitis C treatment trial in HIV/HCV co-infected participants on stable antiretroviral therapy. Abstract MoOrB1059, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
11. Jung D, Griffy K, Dorr A, et al. Effect of high dose oral ganciclovir on didanosine disposition in HIV-positive patients. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 1057-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9824788>.
12. Frascino RJ, Gaines Griffy K, Jung D, et al. Multiple dose crossover study of IV ganciclovir induction dose (5mg/kg IV pro 12h) and didanosine (200 mg pro 12h) in HIV-infected persons. Abstract 27, 3th CROI 1995, San Francisco.
13. Kearney B, Benhamou Y, Flaherty J, et al. Lack of systemic or renal drug interactions of tenofovir DF with ribavirin or adefovir dipivoxil. Abstract 69, 15th Int AIDS Conf 2004, Bangkok.

Stichwortverzeichnis

- 3**
- 3TC 104, 109, 206, 211, 601, 719
 Nebenwirkungen 295
 PEP 715
- A**
- Abacavir 104, 106, 211, 720
 Interaktionen 770
 Nebenwirkungen 298
 Primärtherapie 200
 Therapieumstellung 230
- ABC *Siehe* Abacavir
 Resistenzmutationen 352
- ABVD 501
- ACH-126,443 *Siehe* Elvucitabine
- Aciclovir 721
 Herpes simplex 435
 Herpes zoster 437
- Adefovir 149
- Adhärenz 278
- AG-001859 153
- AG1549 152
- AG1776 153
- AIDP 669
- AIDS 27, 35, 37
- AIN. *Siehe* Neoplasie, anal intraepithelial
- Akute HIV-Infektion 34, 37, 89
- Albendazol 468
- Aldara *Siehe* Imiquimod
- Aldesleukin *Siehe* Interleukin-2
- Alkalische Phosphatase 268
- Alkohol 203
- Alkoholmissbrauch
 Polyneuropathie 673
- Allergie 220, 297
- Alovudin 149
- Alpträume 119
- Alträume 295
- Ambisome *Siehe* Amphotericin B
- AMD 070 158
- AMD 3100 161
- Amisulpirid 688
- Amitriptylin 685
- Amöben 544
- Amphetamine 204
- Amphotericin B 466, 721
 Histoplasmose 464
 Kryptokokkose 449
- Amprenavir 125, 722
- Boosterung 125
 Resistenzmutationen 354
- Analkarzinom 508
- Analverkehr 710
- Anämie 203, 220
 Differentialdiagnose 520
- Anämie, hämolytische 557
- Antigenpräsentierende Zellen 72
- Antigenstimulation 74
- Anti-HBs 530
- Antikörper 27
 neutralisierend 85
- Antisense-Oligonucleotid 411
- APC 72
- Aphthen 605
- Apolipoprotein B 308
- Aptivus *Siehe* Tipranavir
- Arzneimittlexanthem 399, 605
- Aspergillose 38, 462
- Asthma bronchiale 644
- Atazanavir 125, 242, 603, 723
 Interaktionen 770
 Resistenzmutationen 355
- Atevidine 152
- Atorvastatin 315
- Atovaquon 724
- Atripla 724, 762
- Attachment-Inhibitoren 154
- Atypische Mykobakterien 431
- Autoimmunerkrankungen 456
- Azithromycin 624, 725
 Chlamydien-Infektion 623
 MAC 432
- AZT 104, 107, 211, 601, 726
 PEP 715
 Resistenzmutationen 352
- AZV *Siehe* Atazanavir
- B**
- Babesia 544
- Backbone 111
- Bakterielle Pneumonie 443
- BAL 398
- Bartonella henselae 463
- Bartonella quintana 463
- Basisdiagnostik 520
- Bazilläre Angiomatose 37, 463, 606
- BCH-13520 149
- bDNA 261
- Begleiterkrankungen 202

beta-Mikroglobulin.....	260
Bezafibrat.....	317
Bilirubin.....	268
Biperiden.....	690
BIRL 355 BS.....	151
Blasensprung, vorzeitig.....	367
Bleomycin.....	477
Blips.....	173, 175
Blutbild.....	268
Blutkultur.....	431
Blutspende.....	31
B-Lymphozyten.....	72
BMS-488043.....	155
BMS-561390.....	152
BMS-806.....	161
Body-Cavity-Lymphom.....	486
Boostern.....	124
Branched DNA.....	261
Bronchialkarzinom.....	510
Budding.....	61
Buffalo Hump.....	307
Burkitt-Lymphom.....	492

C

Caelyx.....	<i>Siehe Doxorubicin</i>
Calanolide A.....	151
Camouflage.....	477
Candida albicans.....	414
Candidose.....	37, 414
Cannabinoiden.....	169
Capravirin.....	152
Caspofungin.....	415
Castleman.....	<i>Siehe Morbus Castleman</i>
CC-Chemokine.....	134
CCR5.....	66
Polymorphismus.....	68
CCR5-Rezeptor.....	134
CD4-Rezeptor.....	65
CD4-Zellen.....	187, 264
Anstieg.....	197
Kinetik.....	266
natürlicher Verlauf.....	35
Praktische Hinweise.....	178
Schwangerschaft.....	361
Therapiestart.....	192
CDC.....	27
CDC-Klassifikation.....	36
Ceftriaxon.....	620
Cellcept.....	<i>Siehe Mycophenol</i>
Celsentri.....	<i>Siehe Maraviroc</i>
Centers for Disease Control.....	27
Checkliste.....	515
Chemokine.....	134
Chemokinrezeptor.....	66

Chlamydia trachomatis.....	622
Chlamydien-Infektion.....	622
Cholera.....	533
CHOP.....	489, 492
Cidofovir.....	727
CMV.....	411
CIDP.....	670
Ciprofloxacin.....	452
Gonorrhoe.....	622
Isosporiasis.....	465
Citalopram.....	684
Clarithromycin.....	728
MAC.....	432
Clindamycin.....	729
Toxoplasmose.....	405
Clomethiazol.....	690
Clomipramin.....	685
Clozapin.....	688
CMV.....	37
Polyneuropathie.....	673
Retinitis.....	37, 409, 455
CMV-Enzephalitis.....	663
Coactinon.....	152
Coccidioides immitis.....	543
Codon.....	334
Combivir.....	729
Compliance.....	173, 278
Condylomata acuminata.....	606, 624
Copegus.....	<i>Siehe Ribavirin</i>
Cortison.....	<i>Siehe Kortikosteroide</i>
Corynebakterium equi.....	470
Cotrimoxazol.....	729
Isosporiasis.....	465
PCP.....	399
Cotton-Wool-Herde.....	410
Coviracil.....	<i>Siehe Emtricitabin</i>
Crixivan.....	<i>Siehe Indinavir</i>
Cryptococcus neoformans.....	448
Cryptosporidium parvum.....	446
CXCR4.....	66
CXCR4-Rezeptor.....	134
Cyclosporin A.....	167
Organtransplantation.....	591
Cymeven.....	<i>Siehe Ganciclovir</i>
Cytidin-Analoga.....	105
Cytochrom P450-Enzymsystems.....	124

D

D4T.....	108, 211, 601, 730
Interaktionen.....	783
Resistenzmutationen.....	352
Dapivirin.....	152
Dapson.....	731
Daraprim.....	<i>Siehe Pyrimethamin</i>

- Darunavir 125, 126, 236, 238
- Daunorubicin
liposomal 478
- DDC 107, 732
- DDI 108, 211, 601, 733
- Laktatazidose 300
- Resistenzmutationen 352
- Delavirdin 104, 121, 734
- Nebenwirkungen 297
- Dellwarzen 609
- Dendritische Zellen 72
- Depression 295, 681
- Compliance 280
- Differentialdiagnose 520
- Interferon 558
- Dermatologie 597
- Dermatophyosen 607
- Dexelvucitabine 149
- Diabetes 101, 203
- Polyneuropathie 673
- Diagnostik 519
- Diarrhoe 203, 220
- Diazepam 690
- Didanosin *Siehe* DDI
- Diflucan *Siehe* Fluconazol
- DILS 670, 671
- Dioxolanthymidin 147
- Diphtherie
 Impfung 529, 533
- Directly-Observed-Therapy 279
- Diskordantes Ansprechen 177
- Dizziness 119
- DLV *Siehe* Delavirdin
- DMP-450 153
- DOT 279
- dOTC 149
- Doxepin 685
- Doxorubicin 734
- liposomal 478
- Doxycyclin 620
- Chlamydien-Infektion 623
- Syphilis 620
- DPC 083 152
- DPC 684 153
- DPC 961 152
- DPC 963 152
- Drogenkonsum 203
- Drug-Monitoring 268
- DSSP 671
- Durchfall 288
- Differentialdiagnose 520
- Dyslipidämie
 Proteasemhemmer 123
- Dysphagie
 Differentialdiagnose 521
- Dyspnoe
 Differentialdiagnose 521
- E**
- Ecstasy 204
- Efavirenz 104, 119, 211, 602, 735
- Hypercholesterinämien 308
- Interaktionen 773
- Nebenwirkungen 295
- Primärtherapie 200
- Resistenzmutationen 353
- Einnahmemodalitäten 201
- Einsichtsfähigkeit 689
- Einwilligungsfähigkeit 689
- ELISA 27, 46
- Elvucitabine 147
- Emivirin 152
- Emtricitabin 104, 109, 206, 211, 736
- Interaktionen 774
- Endokarditis 632
- Enfuvirtide 139 *Siehe* T-20
- Nebenwirkungen 301
- Enterocytozoon bienesi 468
- Entry-Inhibitoren 154
- env 62
- Enzephalopathie *Siehe* HIV-
 Enzephalopathie
- Epidemie 27
- globale 39
- Epidemiologie 38
- Deutschland 39
- Epivir *Siehe* 3TC
- Eradikation 61, 101
- Erbrechen 288
- Eremfat *Siehe* Rifampicin
- Erhaltungstherapie 231
- Erstgespräch 515
- Erypo *Siehe* Erythropoetin
- Erythromycin 463, 620
- Erythropoetin 737
- Escape-Mutanten 78
- Ethambutol 737
- MAC 432
- Etravirin 120, 738
- Eusaprim *Siehe* Cotrimoxazol
- Exanthem
 Differentialdiagnose 521
- F**
- FDC-Netzwerk 74
- FddA 149
- Fettverteilungsstörungen 307
- Fibrate 317

Fieber	
Differentialdiagnose	522
Filgrastim	<i>Siehe</i> G-CSF
Fixer	31
Flowzytometrie	264
FLT	149
Fluconazol	740
Kokzidioidomykose	466
Flucytosin	
Kryptokokkose	449
Fluoxetin	684
Fluvoxamin	684
Follikulitiden	
akneiforme	605
Fomivirsin	411
Fosamprenavir	125, 127, 603, 739
Interaktionen	774
Primärtherapie	200
Foscarnet	741
CMV	410
Mononeuritis multiplex	675
Foscavir	<i>Siehe</i> Foscarnet
Frühgeburt	367
FSME	
Impfung	533
FTA-ABS	619
Funduskopie	268, 409
Fusions-Inhibitoren	160
Fuzeon	<i>Siehe</i> T-20

G

gag	62
gag-pol-Polyprotein	123
Gammahydroxybutyrat	204
Ganciclovir	742
Mononeuritis multiplex	675
Gastrointestinale Beschwerden	287
GBV-C	569
GB-Virus-C	569
G-CSF	743
Gelbfieber	
Impfung	533
Gemfibrozil	315, 317
Genomäquivalente	260
Geschlechtskrankheiten	30
Geschmacksveränderung	
Differentialdiagnose	522
Gewichtsverlust	
Differentialdiagnose	522
Glomerulonephritis	551, 575, 578
Glucose	268
Gonorrhoe	621
GOT	268
gp120	61

gp41	61
GPT	268
Granocyte	<i>Siehe</i> G-CSF
GS 4338	153
GS 7340	149
GS 9005	153
GS9137	161
Guanosin-Analogen	105
Guillain-Barré-Syndrom	456
akut	669
chronisch	671
Gürtelrose	437
GW420867X	152
GW5634	151
GW8248	152
Gynäkologische Untersuchung	268

H

Haarleukoplakie	610
HAART	100
Dermatologie	600
Kinder	375
Lymphome	492
Monitoring	260
Resistenzen	331
Schwangerschaft	361
umstellen	220
Haemophilus influenzae	
Impfung	533
Halluzinationen	686
Haloperidol	690
Hämophilus ducreyi	623
Hämophilus influenza	443
Harter Schanker	619
Hauterkrankungen	597
Hautfaltendickemessungen	313
HBV	561
HBV-097	152
HCV	549
HCV-RNA	550, 556
Helfer-Zellen	<i>Siehe</i> CD4-Zellen
Hepatitis A	
Impfung	533
Hepatitis B	203, 561
Immunrekonstitutionssyndrom	455
Impfung	530, 533, 563
Therapie	563
Hepatitis C	203, 549
Epidemiologie	549
Genotypen	550
Immunrekonstitutionssyndrom	455
Therapie	553
Transmissionswege	549
Hepatitis G Virus	569

Hepatotoxizität.....	220, 290
Herpes simplex-Infektion.....	37, 435
Immunkonstitutionssyndrom.....	455
Herpes zoster.....	37, 607
Immunkonstitutionssyndrom.....	455
Herpes zoster-Infektion.....	437
Herzrhythmusstörungen.....	631
HHV-8.....	473
Histoplasma capsulata.....	464
Histoplasma capsulatum.....	543
Histoplasmose.....	37, 38, 464
HIV-1.....	61
HIV-2.....	61
HIVAN.....	<i>Siehe</i> Nephropathie
HIV-Enzephalopathie.....	37, 661
HIV-Exanthem	
akut.....	605
HIVID.....	<i>Siehe</i> DDC
HIV-Infektion	
Prävention, perinatal.....	366
HIV-Medizin	
Geschichte.....	99
HIV-Test.....	45
Schnelltests.....	49
HLA-System.....	75
HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren.....	
<i>Siehe</i> Statine	
Hodenkarzinome.....	510
HSR.....	298
HSV.....	435
Hu5A8.....	154
Humanes Herpesvirus 8.....	473
Humorale Immunantwort.....	79
Husten	
Differentialdiagnose.....	523
Hydroxyurea.....	167
Hypalbuminurie.....	575
Hypercholesterinämie.....	308
Hyperlipidämie.....	308
Hypersensitivitätsreaktion.....	298, 720
Hypertonus.....	203
Hypertriglyzeridämie.....	308
Hypnotika.....	203

I

Idiopathische thrombozytopenie Purpura	
.....	37
IDV.....	<i>Siehe</i> Indinavir
IFN γ	309
Ikterus.....	523
IL-6.....	74
Imipramin.....	685
Imiquimod.....	625
Immunglobuline.....	675

Immunkonstitution.....	266
Immunkonstitutionssyndrom... 180, 454	
Immuntherapie.....	165
Impfung.....	74, 176
präventiv.....	85
Indinavir.....	104, 127, 211, 602, 743
Boosterung.....	125
Interaktionen.....	775
Nebenwirkungen.....	293, 580
Resistenzmutationen.....	354
Infektionswahrscheinlichkeit.....	709
Influenza	
Impfung.....	530, 533
Insulinresistenz.....	308
Integrase.....	71
Integrase-Inhibitoren.....	141
Intelence.....	738
Interaktionen.....	769
HAART.....	203
Interferon alpha.....	744
Kaposi-Sarkom.....	477, 480
Interferon beta.....	625
Interleukin-12.....	166
Interleukin-2.....	79, 745
Intrazelluläre Phosphorylierung.....	105
Intron.....	<i>Siehe</i> Interferon alpha
Invirase.....	<i>Siehe</i> Saquinavir
IRS.....	454
Isentress.....	<i>Siehe</i> Raltegravir
Isoniazid.....	746
Isospora belli.....	465
Isosporiasis.....	37, 38, 465
Isozid.....	<i>Siehe</i> Isoniazid
Itraconazol.....	747
Histoplasmose.....	464
Penicillium marneffeii.....	469

J

Jarisch-Herxheimer-Reaktion.....	620
JCV.....	439
JC-Virus.....	439
JE-2147.....	153
JTK-303.....	161
Juckreiz.....	610

K

Kachexie	
Polyneuropathie.....	673
Kaletra.....	<i>Siehe</i> Lopinavir
Kalziumantagonisten.....	638
Kaposi-Sarkom.....	37, 473
Kardiovaskuläres Risiko.....	307
Keimzelltumoren.....	510
Kivexa.....	747

- Klacid..... *Siehe* Clarithromycin
 Klassifikation...*Siehe* CDC-Klassifikation
 Klebsiellen..... 443
 klinische Endpunkte 179
 KNI-272..... 153
 KNI-764..... 153
 Knochenmarksaspiration 431
 Knochennekrosen 296
 Kobalt-Bestrahlung..... 477
 Koinfektionen HIV/HBV 561
 Koinfektionen HIV/HCV 549
 Kokzidioidomykose..... 37, 642
 Konstitutionelle Symptome 37
 Kontrazeptiva..... 203
 Kopfschmerzen
 Differentialdiagnose 524
 Korezeptor 66
 Korezeptorantagonisten..... 134, 156
 Körperliche Untersuchung 268
 Kortikosteroide 168
 Kosten-Reduktion 282
 KP-1461 148
 Krampfanfall
 Differentialdiagnose 524
 Kreatinin 268
 Kreuzresistenz 116, 334
 Kryochirurgie..... 477
 Kryoglobulinämie, systemische..... 551
 Kryptokokkose..... 37, 448, 663
 Kryptosporidiose 37, 446
 Kynostatin..... 153
- L**
- Labor..... 516
 Laktatazidose..... 220, 300
 NRTIs 105
 Lamivudin..... *Siehe* 3TC
 Langzeitüberlebende..... 76, 77
 LDH 268
 LDL 308
 Lebensalter..... 35
Lebensqualität 172
 Leberbiopsie 551
 Leberfibrose..... 554
 Lebertransplantation *Siehe*
 Organtransplantation
 Leishmaniose..... 38, 543
 Immunrekonstitutionssyndrom 455
 Lenograstim *Siehe* G-CSF
 Lentiviren..... 61
 Leucomax *Siehe* Malgramostim
 Levomepromazin 690
 Lexiva *Siehe* Fosamprenavir
 Lichttherapie..... 686
- Lipase..... 268
 Lipide 268
 Lipoatrophie..... 307
 NRTI 105
 Lipodystrophie..... 307
 bei Therapieerfolg..... 221
 Chirurgische Maßnahmen..... 315
 Historie 101
 kardiovaskuläres Risiko 309
 NRTI 311
 Pathogenese 310
 Prävalenz..... 307
 Proteasehemmer..... 123, 312
 Therapie 314
 Lipoproteins (a) 308
 Listeriose 37
 Litalir *Siehe* Hydroxyurea
 Lobucavir 149
 Lodenosin 149
 Logstufen 260
 Lopinavir 104, 128, 211, 242, 603, 748
 Boosterung 125
 Interaktionen 777
 PEP 715
 Primärtherapie..... 200, 208
 Resistenzmutationen 354
 Lorazepam 690
 Loviride 152
 LPV *Siehe* Lopinavir
 LSD 204
 LTR..... 62
 Lues *Siehe* Syphilis und Neuroloues
 Lungenemphysem 644
 Lungenerkrankungen 641
 Lupus erythematodes..... 456
 Lymphadenopathie 37
 Differentialdiagnose 524
 Lymphatisches Gewebe 74
 Lymphom..... 485, 673
 Burkitt 37
 immunoblastisch 37
 kutan, maligne..... 608
 Morbus Castleman 502
 Morbus Hodgkin 500
 systemische NHL..... 486
 zerebral 37
- M**
- MabThera..... *Siehe* Rituximab
 MAC 431, 454
 Makrophagen 72
 Malariaphylaxe 541
 Maligne Lymphome *Siehe* Lymphome
 Malnutrition

Polyneuropathie	673
Maraviroc	137, 749
Marcumar	203
Marihuana	204
Masern	
Impfung	533
Maturations-Inhibitoren	163
Mavid	<i>Siehe</i> Clarithromycin
Meldepflicht	56
Melperon	690
Membranfusion	69
Meningeosis lymphomatosa	670, 673
Meningokokken	
Impfung	533
Metformin	315, 317
Migränemittel	203
Mikrosporidiose	38, 468
MIP	134
MIP-1 β	66
MIP-1 α	66
Mirtazapin	684
Mitochondriale Toxizität	101
NRTIs	105
MIV-150	152
MIV-310	149
MKC-442	152
Molgramostim	167
Mollusca contagiosa	609
Monitoring	260
Monitoringsystem, elektronisch	279
Mononeuritis multiplex	670
Monotherapie	213
Morbus Basedow	456
Morbus Castleman	502
Morbus Hodgkin	38, 500
Morbus Reiter	611
Mozenavir	153
M-Tropismus	66
Mumps	
Impfung	534
Murabutide	168
Mutation	332
Mutationsrate	331
Mutter-Kind-Übertragung <i>Siehe</i>	
Transmission	
Myambutol	<i>Siehe</i> Ethambutol
Mycobacterium avium complex ...	37, 431
Mycobacterium genavense	431
Mycobacterium kansasii	431
Mycobacterium xenopi	431
Mycobutin	<i>Siehe</i> Rifabutin
Mycophenol	169
Myelopathie	665
Myelotoxizität	

NRTIs	105
Mykoplasmen	443
Mykosen	
endemische	543
Myokardinfarkt	203
Myokarditis	632
Myopathien	678

N

Nachtschweiß	525
Nachweisgrenze	261
virologischer Erfolg	173
Nadelstichverletzung	549
NAMs	339
NASBA	53, 261
Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion	34
nef	62, 63
Neisseria gonorrhoea	621
Nelfinavir 104, 129, 145, 207, 211, 603,	
750	
Interaktionen	779
Resistenzmutationen	354
Neoplasie	
anale intraepitheliale	609
Neopterin	260
Nephrolithiasis	220
Nephropathie	
HIV-assoziiert	577
Indinavir	580
Nephroprotektion	575
Neulasta	<i>Siehe</i> Pegfilgastrim
Neupogen	<i>Siehe</i> G-CSF
Neuroleptika	
atypisch	687
Neurolues	620, 663
Neurosyphilis	<i>Siehe</i> Neurolues
Nevirapin	104, 118, 211, 602, 751
Interaktionen	780
Nebenwirkungen	297
Primärtherapie	200
Resistenzmutationen	353
Therapiewechsel auf	222
NF-kB	71
NFV	<i>Siehe</i> Nelfinavir
NHL	<i>Siehe</i> Lymphom
Nicavir	<i>Siehe</i> Phosphazid
Nicht-Nukleosidische Reverse-	
Transkriptase-Inhibitoren	116
Nierenerkrankungen	203
Niereninsuffizienz	220, 582
Nierenkomplikationen	293
Nierentransplantation <i>Siehe</i>	
Organtransplantation	
NNRTI	104, 211

Historie	100
Resistenzen	342
Schwangerschaft	364
NNRTI-Hypersusceptibility	244
Non-Hodgkin-Lymphom <i>Siehe</i> Lymphom	
Noradrenalin-Wiederaufnahmememmer	
.....	685
Norvir	<i>Siehe</i> Ritonavir
Nosokomiale Pneumonien	443
NRTI	104, 105, 211
Resistenzen	339
Schwangerschaft	364
Nucleic Acid Sequence-Based	
Amplification	261
Nuke-Backbone	211
Nukes	<i>Siehe</i> Nukleosidanaloga
Nuke-Sparing	211
Nukleosidanaloga	105, 200
Mutationen	339
Nukleotid	334
NVP	<i>Siehe</i> Nevirapin

O

Oedeme	
Differentialdiagnose	525
Ofloxacin	
Chlamydien-Infektion	623
OHL	414, 610
Olanzapin	688
Opportunistische Infektionen	395
Orale Haarleukoplakie	37, 414
Organtransplantation	589
Ösophagitis	414
Ösophagogastroduodenoskopie	415
Osteopenie	297
Osteoporose	297

P

p24	62, 260
PA-457	163
Paclitaxel	479
Pankreatitis	
DDI	220, 733
NRTIs	105
Panzytopenie	299
Papulöse Dermatosen	610
Parästhesien	
Differentialdiagnose	525
Paronychie	613
Paroxetin	684
Pathophysiologie	61
PCP	397
PCR	53, 261
Pegasys	<i>Siehe</i> Interferon alpha

Pegfilgastrim	167
PegIntron	<i>Siehe</i> Interferon alpha
Pellets	411
Penicillium marneffeii	36, 469, 543
Pentacarinat	<i>Siehe</i> Pentamidin
Pentamidin	752
Inhalationen	400
PEP	
Indikation	711
Perikarderguss	630
Perikarditis	632
Perikardtampnade	632
Periphere Neuropathie	37
Perivaskulitis	632
Pertussis	
Impfung	534
Phosphazid	148
Phosphodiesterase-5-Inhibitor	639
PI	<i>Siehe</i> Proteasehemmer
PI-Kombinationen	124
Plasmapherese	675
Plasmavirämie	74, 225
PML	37, 439
Immunrekonstitutionssyndrom	455
Pneumocystis-Pneumonie	37, 397
Pneumokokken	443
Impfung	529, 534
Pneumonie	
bakteriell	643
lymphoid interstiell	644
Pneumonie, bakteriell	37
Pneumovax	445
PNU-140690	130
pol	62
Poliomyelitis	
Impfung	534
Polyneuropathie	203
medikamentös-toxisch	672
NRTIs	105
periphere	294
Polyneuroradikulitis	670
Polyomavirus	439
pp65-Antigen	410
Präkursormoleküle	71
Pravastatin	315
Prednison	675
Prezista	<i>Siehe</i> Darunavir
Primäre ZNS Lymphome	497
Primärtherapie	200
auf einen Blick	200
problematische	214
Primary-Effusion-Lymphom	493
Pro-140	157
Progression	35

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	<i>Siehe</i> PML
Prokine	<i>Siehe</i> Sargramostim
Prokinetika	203
Proleukin	<i>Siehe</i> Interleukin-2
Prostazyklin	638
Proteasehemmer	99, 104, 123, 200, 211
Resistenzen	344
Protease-Inhibitoren <i>Siehe</i> Proteasehemmer	
Proteinurie	575
Provirale DNA	70
Pruritus	610
Pseudomonas aeruginosa	443
Psoriasis	611
Psychiatrische Akutsituationen	688
Psychiatrische Erkrankungen	681
Psychose	203, 686
Psychotherapie	682
Pulmonale Hypertonie	635
PVP-Jodlösung	712
Pyrimethamin	753

Q

QUALY	283
Quasispezies	72
Quetiapin	688

R

R5-Viren	134
Racivir	148
RAL Resistenzmutationen	356
Raltegravir	754
Rantes	66
RANTES	134
Rebetol	<i>Siehe</i> Ribavirin
Rebound	249
Reboxetin	685
Reisen	539
Impfungen	540
Remune	167
Replikationszyklus	65
Rescriptor	<i>Siehe</i> Delavirdin
Reservoir	183
Resistenz	331
Bestimmung	331
Entwicklung	250
Fusionsinhibitoren	348
Mechanismen	334
NNRTIs	342
PIs	344
Tabellen	352
Test, genotypisch	332

Test, phänotypisch	332
Retinoide	477
Retrovir	<i>Siehe</i> AZT
rev	62
Reverse Transkriptase	105
Irrtumsrate	72
Reverse Transkription	70
Reverset	149
Reyataz	<i>Siehe</i> Atazanavir
RGV	<i>Siehe</i> Raltegravir
Rhodococcus equi	470
Rhodokokken	470
Ribavirin	755
Rifa	<i>Siehe</i> Rifampicin
Rifabutin	756
MAC	432
Rifampicin	757
Rilpivirin	150
Risikoschwangerschaft	369
Risperidon	689
Ritonavir	104, 129, 602, 758
Boostersubstanz	125
Rituximab	490
RO033-4649	153
Rochalimaea	463
Roferon	<i>Siehe</i> Interferon alpha
Röntgenweichstrahltherapie	477
Rosiglitazone	317
Röteln Impfung	534
Routine-Checks	267
RT-PCR	261
RTV	<i>Siehe</i> Ritonavir

S

Salmonellen-Septikämie	37, 452
Salvage-Therapie	236
Sandimmun	<i>Siehe</i> Cyclosporin A
Saquinavir	129, 242, 602, 759
Boosterung	125
Interaktionen	782
Primärtherapie	200
Resistenzmutationen	354
Sargramostim	167
SC-52151	153
SC-55389A	153
Schanker harter	619
SCH-C	161
SCH-D	<i>Siehe</i> Vicriviroc
Schilddrüsenfunktionsstörung	558
Schizophrenie	686
Schlafentzug	685
Schlafstörungen	295

- Schleimhautrekrankungen597
 schnelle Elektronen477
 Schnittverletzungen709
 Schwangerschaft361
 SDF-166, 134
 Seborrhoische Dermatitis612
 Sectio, elektiv369
 Sedativa203
 Sehstörungen
 Differentialdiagnose526
 Sempera*Siehe* Itraconazol
 Serotonin-Noradrenalin-
 Wiederaufnahmemhemmer685
 Sertralin684
 Sex29
 oral710
 Sexuell übertragbare Erkrankungen³⁰,
 626
 Shedding61
 Skabies612
 SM-309515153
 Sobelin*Siehe* Clindamycin
 Soor-Ösophagitis414
 SPD-754147
 SPD-756149
 SPD-761149
 Spikes71
 Sporothrix schenkii544
 SSRI683
 Stammzelltransplantation491
 Stampidin149
 Staphylococcus aureus443
 Statine203, 317
 Stavudin*Siehe* D4T
 STDs626
 Steroide*Siehe* Kortikosteroide
 STI
 bei Multidrug-Resistenzen252
 Patientenwunsch253
 Stichverletzungen709
 Stiernacken307
 Stillen29, 366
 Strahlentherapie477, 498
 Strongyloides stercoralis544
 Substanzklassen103
 Sulfadiazin760
 Toxoplasmose405
 Surrogatmarker260
 Sustiva*Siehe* Efavirenz
 Sweet-Syndrom456
 Syphilis613, 619
- T**
- T-1249161
 T-20139, 301, 603, 761
 Resistenzmutationen355
 Taillenumfang
 Messung313
 TAK-220157, 161
 TAK-779161
 Talking down688
 TAMs339
 tat62
 TDF*Siehe* Tenofovir
 TDM268
 Tenofovir104, 110, 211, 581, 602, 762
 Interaktionen783
 Nebenwirkungen292
 Primärtherapie200
 Resistenzmutationen352
 Tetanus
 Impfung529, 534
 T_H1-Antworten79
 Therapeutisches Drug-Monitoring268
 Therapie
 alternierend213
 Beginn187
 Erfolg, immunologisch176
 Erfolg, klinisch179
 Erfolg, virologisch172
 Prinzipien172
 Umstellung220
 Umstellung, Nebenwirkungen220
 Versagen, immunologisch176
 Versagen, klinisch180
 Versagen, virologisch172, 225
 Ziele172
 Therapieplan280
 Thrombozytopenie655
 Differentialdiagnose526
 Thymidin-Analoga105
 Thymidinanaloga-Mutationen339
 Thymopoese267
 Thymusdegeneration178, 267
 Tipranavir130, 238, 763
 Boosterung125
 Interaktionen784
 Resistenzmutationen355
 TMC 120152
 TMC 125*Siehe* Etravirin
 TMC 126153
 TMC 278*Siehe* Rilpivirin
 TMC 114*Siehe* Darunavir
 TNF α 74, 309
 TNX 355154
 Tollwut
 Impfung534
 Toxoplasmose37, 404, 663

TPHA.....	619
TPV.....	<i>Siehe</i> Tipranavir
TR-290999.....	160
TR-291144.....	160
Transmission.....	29, 68
Blut.....	31
Mutter-Kind.....	31
PEP.....	709
perinatal.....	366
Prophylaxe, intra partum.....	368
Prophylaxe, postnatal.....	371
Prophylaxe, Schwangerschaft.....	367
resistente HIV-Stämme.....	336
Trapping.....	75
Treponema pallidum.....	619
Triple-Nuke.....	209
Trizivir.....	764
Truvada.....	104, 211, 762, 765
Trypanosoma cruzi.....	544
T-Tropismus.....	66
Tuberkulin-Hauttest.....	516
Tuberkulose.....	37, 193, 417, 543
Immunkonstitutionssyndrom.....	454
Impfung.....	534
Polyneuropathie.....	673
Turnover.....	61
Typhus	
Impfung.....	534

Ü

Übelkeit.....	220, 288
Übertragung.....	<i>Siehe</i> Transmission
Überwintern.....	242, 244
UK-201844.....	163
UK-427,857.....	<i>Siehe</i> Maraviroc
Ulcus molle.....	623
Ultreon.....	<i>Siehe</i> Azithromycin
Unguis incarnatus.....	613
Untersuchung.....	516
dermatologische.....	599

V

Vaginalverkehr.....	710
Vakzine.....	61, 85
Valcyte.....	<i>Siehe</i> Valganciclovir
Valganciclovir.....	765
Varizellen.....	437
Impfung.....	534
Vaskulitis.....	551, 632, 670, 671
Vektoren	
viral.....	87
Venlafaxin.....	685
Vfend.....	<i>Siehe</i> Voriconazol
Vicriviroc.....	156

Videx.....	<i>Siehe</i> DDI
vif.....	62
Viracept.....	<i>Siehe</i> Nelfinavir
Viramune.....	<i>Siehe</i> Nevirapin
Viread.....	<i>Siehe</i> Tenofovir
Viruskopien.....	260
Viruslast.....	89, 196, 260
Frauen.....	261
Kinetik.....	262
Natürlicher Verlauf.....	35
Praktische Hinweise.....	178
Rebound.....	249
Schwangerschaft.....	361
Therapiebeginn.....	187
über der Nachweisgrenze.....	226
Virusreservoir.....	74
Virus suppression.....	225
Vistide.....	<i>Siehe</i> Cidofovir
Vitritis.....	409
VLDL.....	308
Voriconazol.....	767
Candidosen.....	415
Vortherapie.....	242
vpr.....	62, 63
vpu.....	62
VZV-Enzephalitis.....	437, 663

W

Wachstumshormone.....	315
rekombinant.....	318
Wahnpänomene.....	686
Warthin-Starry-Silberfärbung.....	463
Wasting-Syndrom.....	37, 101
Wellvone.....	<i>Siehe</i> Atovaquon
Wildtyp-Virus.....	332
Windpocken.....	<i>Siehe</i> VZV
Wirtsfaktoren.....	61

X

X4-Shift.....	135
X4-Viren.....	134
Xerodermie.....	613

Z

Zalcitabin.....	107 <i>Siehe</i> DDC
Zerit.....	<i>Siehe</i> D4T
Zervikale Dysplasie.....	37
Zervix-Karzinom.....	37, 38
Ziagen.....	<i>Siehe</i> Abacavir
Zidovudin.....	<i>Siehe</i> AZT
Ziprasidon.....	689
Zirrhose.....	<i>Siehe</i> Organtransplantation
Zithromax.....	<i>Siehe</i> Azithromycin
Zoster.....	437

Zosterneuralgien438
Zovirax.....*Siehe* Aciclovir

Zytomegalie-Viren.....*Siehe* CMV
Zytotoxische T-Zellen63



Hoffmann - Rockstroh - Kamps
HIV.NET 2008

Wann mit welcher antiretroviralen Therapie anfangen?
Wann und wie umstellen? Sind Therapiepausen noch gerechtfertigt? Welche Medikamente kommen im nächsten Jahr? Welche Strategien gibt es für Patienten mit multiresistenten Viren? Wie eine PCP, eine Tuberkulose, eine Hepatitis oder ein Lymphom behandeln, wie bei Niereninsuffizienz dosieren? Wen womit impfen? Was tun in der akuten HIV-Infektion, bei Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch?

Um diese Fragen zu beantworten, müssen HIV-Behandler am Ball bleiben. HIV.NET 2008 hilft ihnen – mit klaren Handlungsanweisungen für die Praxis.

HIV.NET 2008 ist im Internet weiterhin unter der Website **www.hiv.net** frei zugänglich und erscheint inzwischen auf Englisch, Spanisch, Russisch, Persisch, Vietnamesisch und Portugiesisch:
www.HIVMedicine.com